

- FACULTE DE MEDECINE DE PARIS -

- o -

Année 1956

N°

749

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CAYLA Eric-A.

Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur - Paris.

Né le 28 juillet 1929 (Neuilly-sur-Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 1956.

LA PENICILLINE V

OU PHENOXYMETHYLPENICILLINE UTILISEE PAR VOIE BUCCALE

A propos de quelques cas, en particulier
deux endocardites lentes traitées par des doses élevées
(3,6 à 7,2 g par jour, soit environ 6 à 12 millions d'unités)

Les problèmes biologiques posés.

Président de Thèse : M. Jean CATHALA, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : CAYIA
Prénoms : Eric-A.

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

I

2

CAYIA (Eric-A.).- La Pénicilline V ou Phénoxy méthylpénicilline utilisée par voie buccale. A propos de quelques cas, en particulier deux endocardites lentes traitées par des doses élevées (3,6 à 7,2 g par jour, soit environ 6 à 12 millions d'unités). Les problèmes biologiques posés.

CAYIA (Eric-A.).- La Pénicilline V ou Phénoxy méthylpénicilline utilisée par voie buccale. A propos de quelques cas en particulier deux endocardites lentes traitées par des doses élevées (3,6 à 7,2 g par jour, soit environ 6 à 12 millions d'unités). Les problèmes biologiques posés.

3

4

CAYIA (Eric-A.). - La Pénicilline V ou Phénoxy méthylpénicilline utilisée par voie buccale. A propos de quelques cas, en particulier deux endocardites lentes traitées par des doses élevées (3,6 à 7,2 g par jour, soit environ 6 à 12 millions d'unités). Les problèmes biologiques posés.

CAYIA (Eric-A.). - La Pénicilline V ou Phénoxy méthylpénicilline utilisée par voie buccale. A propos de quelques cas, en particulier deux endocardites lentes traitées par des doses élevées (3,6 à 7,2 g par jour, soit environ 6 à 12 millions d'unités). Les problèmes biologiques posés.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552423_0030

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
par
CAYIA Eric-A.

Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur - Paris
Né le 28 juillet 1929 (Neuilly-sur-Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 1956

LA PENICILLINE V
OU PHENOXYMETHYLPENICILLINE UTILISEE PAR VOIE BUCCALE
A propos de quelques cas, en particulier
deux endocardites lentes traitées par des doses élevées
(3,6 à 7,2 g par jour, soit environ 6 à 12 millions d'unités)
Les problèmes biologiques posés.

Président de Thèse : M. Jean CATHALA, Professeur

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudoin,

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudoin, Bénard (H.), Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillain, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lemier, Lévy-Solal, Ihermitte, Lian, Ieper, Marion, Mathieu, Mosquet, Mulon; Olivier (E.) Ombrédanne, Sannié, Sézary, Tanon.

DOYENLéon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESEUR..... Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DEJARUE (A.)
Bactériologie	N...
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports...	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	JAYLE (M.F.)
	(Hôtel-Dieu BROCC (P.)
Cliniques chirurgicales	(Broussais DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	(Salpêtrière N...
	(Cochin QUENU (J)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLIARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DEIAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
	(Hôtel-Dieu N...
cliniques médicales	(Bichat N...
	(Cochin MOREAU (R.)
	(Broussais DE GENNES (L.)

MM.

Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALIERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
..... (Tarnier	LIANTUEJOUL (P.)
Cliniques obstétricales	N...
..... (Baudelocque	LACOMME (M.)
..... (Port-Royal	VELTER (E.)
Clinique ophtalmologique	AUBIN (A.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	RICHET (C.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires	HEUYER (C.)
Clinique psychiatrique infantile	COSTE (F.)
Clinique rhumatologique et sociale	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale	FEY (B.)
Clinique urologique	GIROUD (A.)
Embryologie	LAMY (M.)
Génétique médicale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	CATHALA (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	JOANNON (C.)
Hygiène et médecine préventive	DESOILLE (H.)
Médecine du Travail	PIEDELIEVRE (R.)
Médecine légale	GALLIARD (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	MENEGAUX (G.)
Pathologie chirurgicale	LAVIER (G.)
Pathologie exotique	LENEGRE (J.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	BARIETY (M.)
Pathologie médicale	GARCIN (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MARIE (J.)
Pédiatrie sociale	HAZARD (R.)
Pharmacologie et matière médicale	DOGNON (A.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	BINET (L.)
Physiologie	STROHL (A.)
Physique médicale	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale	MOULONGUET (P.)
Technique chirurgicale	TURPIN (R.)
Thérapeutique	

-:-:-:-:-

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie	(DEIMAS (A.), pr. s. ch. (DEBEYRE (J.) (OLIVIER () (N...
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLIARD (Melle P.) (pr. s. ch. (BUSSE (F.) (GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	(NEVOT (A.) (N...
Biochimie médicale	(ETTORI (J.), pr. s. ch. (N... (N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	(BULLIARD (H.), pr. s. ch. (N... (N...
Hydrologie	N...
Hygiène.....	(BOYER (J.), pr. s. ch. (DEPARIS (M.), pr. s. ch.
Maladies infectieuses	N...
Médecine légale et du travail	(DEROBER (L.), pr. s. ch. (GAULTIER (M.) (HADENGUE (A.) (N...
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...

Obstétrique

(GRASSET (J.)
(LEPAGE (F.)
(MERGER (R.)
(MORIN (P.)
(RAVINA (J.)
(N...
(N...

Ophtalmologie (DESVIGNES (P.)
(N...

Orthopédie JUDET (R.)

Oto-rhino-laryngologie (AUBRY (M.)
(MADURO (R.)

Parasitologie (CHAFAUD (A.)
(N...

Pathologie chirurgicale (ABOULKER (P.)
(BAUMANN (J.)
(GOSSET (J.)
(LAURENCE (G.)
(LORTAT-JACOB (J.)
(OLIVIER (Cl.)
(POILLEUX (F.)
(VERNE (J.M.)
(N...
(N...
(N...
(N...
(N...
(N...
(N...
(N...

Pathologie expérimentale (N...
(N...

Pathologie médicale (BERNARD (J.)
(BOUDIN (G.)
(CASTAIGNE (P.)
(CONTE (M.)
(DOMART (A.)
(LAMOTTE (M.)
(LAROCHE (Cl.)
(MILLIEZ (P.)
(PEQUIGNOT (H.)
(PERRAULT (M.)
(RAMBERT (P.)
(THIEFFRY (St)
(TURIAF (J.)
(N...
(N...
(N...
(N...
(N...
(N...
(N...

Pédiatrie	(JOSEPH (R.) (N... (N...
Pharmacologie	(CHEYMOL (J.), pr. s. ch. (LEVY (Melle J.), pr. s. ch.
Physiologie	(BARJETON (D.), pr. s. ch. (PARROT (J.), pr. s. ch. (DEJOURS (P.)
Physique médicale	(DJOURNO (A.), pr. s. ch. (GOUGEROT (L.)
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	N...
Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie	N...
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A.) (CERNEA (P.)
Thérapeutique	N...
Urologie	KUSS (R.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Clinique chirurgicale	(AMELINE (A.) (HUGUIER (J.) (LEGER (L.) (PADOVANI (P.) (PATEL (J.) (ROUX (M.) (RUDLER (J.C.) (SICARD (A.)
-----------------------------	--

	(BROUET (G.)
	(N...
	(DECOURT (J.)
	(DREYFUS (Gilbert)
Clinique médicale	(FAUVERT (R.)
	(HAGUENAU (M.), pr. s. ch.
	(HAMBURGER (J.)
	(KOURILSKY (R.)
	(MARCHAL (G.)
	(SOULIE (E.)
Clinique obstétricale	(ESCALLIE (G.)
	(MAYER (M.)
	(VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique	(OFFRET (G.)
	(RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la Direction. M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur	Melle GOICHON

Bibliothécaires	(Milles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
	(LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON EPOUSE,

A MES ENFANTS JEANNE ET LOUISE ,

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE, LE DOCTEUR ALBERT CAYIA ,

A MON PERE, LE DOCTEUR ALFRED CAYIA,

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,

Ancien Chef de Clinique à la Faculté,

Médecin de l'Hôpital de Neuilly,

Médecin de l'Hôpital du Perpétuel Secours,

A MA MERE,

A MES FRERES ET BEAUX-FRERES,

A MA SOEUR ET A MES BELLES-SOEURS,

A MON BEAU-PERE ET A MA BELLE-MERE,

Avec toute mon affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN CATHALA,

Professeur à la Faculté de Médecine,

Médecin de l'Hôpital Trousseau,

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MES JUGES.

A MES MAITRES DES HOPITAUX ET DE
LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS,

1ere année :

Professeur Henri BENARD
Professeur Georges MENEGAUX

2e année :

Professeur René CACHERA
Professeur Paul PADOVANI

3e année :

Professeur Jean RAVINA
Docteur Jean BOUSSER
Professeur Maurice LAMY

4e année :

Professeur Georges BROUET
Professeur Pierre MOLLARET
Professeur Antonin AJAJOUANINE

5e année :

Docteur Roger EVEN

Au Docteur Pierre CORONE

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES TREFOUEL,

Directeur de l'Institut Pasteur,
Membre de l'Institut,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,

A MONSIEUR LE DOCTEUR NOEL BERNARD,

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur,

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUJARRIC DE LA RIVIERE,

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur,

A MONSIEUR LE DOCTEUR AUBLANT,

Secrétaire Général de l'Institut Pasteur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENE MARTIN

Médecin-chef de l'Hôpital de l'Institut Pasteur,
qui nous accueillit dans son service et nous a prodigué pendant deux ans
son enseignement de la pathologie infectieuse. Qu'il trouve ici un témoi-
gnage de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERNARD SUREAU

Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur,
qui nous a montré ce que peut être la Médecine biologico-clinique.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN BERROD,

Médecin-Assistant de l'Hôpital de l'Institut Pasteur,
qui n'a cessé de nous soutenir et de nous encourager.

A MONSIEUR LE DOCTEUR YVES CHABERT,

Chef de laboratoire de l'Institut Pasteur,
qui nous a guidé et aidé tout au long de l'élaboration de ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. DE LAVEDAN DE CASAUBON

Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

A MES CAMARADES ET AMIS DE L'INTERNAT
ET DU LABORATOIRE DE L'HOPITAL DE L'INSTITUT PASTEUR,

A MADemoisELLE HUGUETTE BOULINGRE
qui nous a enseigné la technique du laboratoire d'antibiothérapie.

Aux Docteurs	Michel VERON
	Louis MARTIN
	Michel BARME
	Alain SCHLIENGER
	J. P. MUNIER

Aux Internes	X.	DOR
	A.	FREYCHET
	J. B.	MAUVAI
	J. C.	CLAVIER
	J.	MORNET

A Mesdemoiselles	D.	BONNEL
	J.	COIFFE
	A.	GASSER
	J.	HERVE
	J.	MANTE

que tous et toutes soient remerciés pour leur réconfortante amitié.

Meis et Amicis.

I N T R O D U C T I O N

Au cours de tous les traitements qui requièrent l'utilisation de la pénicilline il est des servitudes nécessaires bien gênantes. En pratique de ville et surtout de campagne la nécessité des injections intra-musculaires complique singulièrement la technique thérapeutique. De plus, au cours des traitements de très longue haleine, curatifs ou surtout prophylactiques, la répétition des injections engendre localement des désordres qui sont loin d'être à négliger et la résorption du médicament peut devenir dans ces circonstances moins régulière, son action plus aléatoire.

Au cours de ces dernières années des recherches nombreuses ont eu pour but de pallier ces inconvénients, qu'on se soit adressé à des formes injectables à action retardée ou prolongée, les injections pouvant alors être très largement espacées, ou bien qu'on ait eu recours à la pénicillinothérapie par la voie buccale. Mais toute thérapeutique orale est soumise à des servitudes de non destruction dans le milieu gastrique, d'absorption, de tolérance enfin.

La Phénoxy méthylpénicilline ou Pénicilline V utilisable sous sa forme d'acide libre semble réunir ces avantages. C'est pourquoi il nous a semblé intéressant de l'étudier.

Après avoir exposé les propriétés chimiques de cet antibiotique telles qu'elles ont été décrites par divers auteurs, nous étudierons ses propriétés biologiques en nous arrêtant quelque peu sur le problème des unités. Puis, nous comparerons les résultats biologiques et cliniques qui ont été rapportés dans la littérature avec ceux que nous avons pu recueillir nous-mêmes dans le service du Docteur René MARTIN, à l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

Nous avons plus particulièrement étudié les possibilités d'utilisation de doses élevées du point de vue de la tolérance d'abord, des possibilités de concentration dans le milieu circulatoire ensuite, du point de vue de l'efficacité enfin chez des malades fort divers.

Nous étudierons tout particulièrement deux observations d'endocardite maligne lente et les problèmes biologiques qui se sont posés à ce propos.

Nous avons pu en effet étudier les germes isolés d'hémoculture avec le Docteur Y. CHALET, leur comportement vis-à-vis des antibiotiques et en particulier de la Pénicilline G comparativement avec la Pénicilline V, leur comportement vis-à-vis du sérum du malade traité.

Nous présentons quelques courbes moyennes des taux obtenus après administration orale de 0,60 g (soit environ 1 million d'unités) dans le but de définir l'absorption du médicament in vivo.

L'administration orale des médicaments exige en effet qu'il soit réellement absorbé sous forme active soit tels qu'ils sont ingérés, si cette forme est active, soit sous forme de combinaisons diverses qui supportent l'activité recherchée.

Les pénicillines sont actives sous leur forme acide ou sous leur forme saline. C'est ainsi que la pénicilline G ou Benzyl-pénicilline G s'utilise couramment sous forme de sel de Sodium ou de Potassium parce que sa forme acide est instable. Ces sels sont très convenablement absorbés par la voie intra-musculaire ; leur faible toxicité permet d'employer des doses élevées, la voie intra-veineuse est alors utilisable et même recommandée.

La concentration sanguine peut alors être très élevée; elle peut être rendue parfaitement régulière si l'on pratique des perfusions continues, l'antibiotique en solution dans une quantité importante de liquides variés (1 litre de soluté physiologique, glucosé ou autre en 24 heures) étant introduit sans arrêt directement dans le torrent circulatoire.

Mais cette voie d'introduction présente elle-même bon nombre d'inconvénients : il est quelquefois difficile de mettre en place la perfusion chez des malades dont les veines sont difficiles à cathétériser. Le malade se voit immobiliser un membre pendant longtemps, d'où un surcroît de fatigue pour lui. D'autre part l'introduction d'une grande quantité de liquide n'est pas sans amener des perturbations circulatoires qui peuvent être fort dangereuses.

Le médicament agit sur la paroi même des vaisseaux, et les difficultés techniques ont pu alors dans certains cas obliger à un arrêt précoce des perfusions. De plus, les risques de thromboses sont bien connus, ainsi que les divers traitements prophylactiques ou curatifs employés qui ne font que compliquer l'ensemble de la thérapeutique.

C'est ce qui a poussé de nombreux auteurs à étudier la possibilité d'utiliser la pénicilline par la voie orale.

HISTORIQUE

Les auteurs se sont heurtés à des difficultés nombreuses. Les concentrations sanguines obtenues étaient faibles, les effets chimiques très minimes sinon nuls.

Florey (22) dès 1941 a montré que si la Pénicilline ingérée normalement donne des concentrations sanguines presque inexistantes, par contre, la même pénicilline administrée par sonde duodénale donne des taux analogues à ceux de la voie parentérale. Il a ainsi prouvé que c'est au cours de son passage dans l'estomac que le médicament subit des modifications qui provoquent soit une inactivation, soit une impossibilité d'absorption intestinale. Que ce soit l'un ou l'autre de ces mécanismes qui entre en œuvre, cela explique que les dosages biologiques pratiqués ne puissent mettre en évidence les quantités satisfaisantes d'antibiotique dans le sérum.

Il a été prouvé par Rammelcamp et Heln (8-9) que c'est le pH acide du milieu gastrique le principal responsable. En effet, après neutralisation de l'acidité gastrique chez l'animal par administration préalable de bicarbonate on a pu obtenir (Powell et Jamieson) des taux sériques non négligeables.

C'est ainsi que l'on a été amené à utiliser diverses techniques ayant pour but de protéger la pénicilline contre la destruction : à l'aide de tampons alcalins, bicarbonate ou citrate trisodique en particulier, ou grâce à l'enrobage, en capsules glutinisées par exemple, qui traversent l'estomac sans grand dommage et se délitent dans le milieu duodéal libérant l'antibiotique intact à cet endroit.

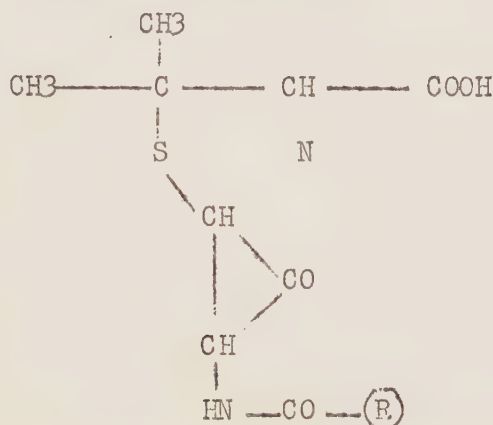
Mais ces moyens n'ont donné qu'une sécurité relative, la régularité étant loin d'être parfaite.

Behrens en 1948 (3-4), puis Brandl, Giovannini et Margreiter en 1953 (8) ont pu mettre au point la Phénoxyéthylpénicilline ou Pénicilline V, spécialisée en Autriche sous le nom d'Ospen, en France sous le nom d'ORACILLINE, par les laboratoires Théraplix, en Angleterre sous le nom de V cillin et Distaquaine V, aux U.S.A. sous le nom de V cillin et Pen Vee Oral.

Cette pénicilline, elle-même acide, et stable sous cette forme, résiste aux pH bas. Elle a ouvert une nouvelle page de l'histoire de la pénicillinothérapie orale.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE LA PENICILLINE V

Au cours de la croissance des différents *Penicillium* utilisés dans la production biosynthétique de la pénicilline, de nombreuses pénicillines se sont formées. Toutes ont en commun le noyau que l'on peut appeler "pénicilline".



et se différencient les unes des autres par leur chaîne latérale représentée par R sur notre schéma. Quatre pénicillines : F, X, K et G étaient connues. Brandl et ses collaborateurs ont pu isoler la pénicilline V dont la chaîne latérale

—CH₂ — CO phénoxy-méthylque lui a donné son nom : Phénoxy-méthylpénicilline et lui confère des propriétés chimiques et, partant, biologiques différentes de celles des autres pénicillines. Cette pénicilline qui est formée par le métabolisme du champignon nécessite comme toutes autres un "précurseur" qui lui est propre, c'est celui qui permettra la formation de sa chaîne latérale caractéristique : c'est l'acide phénoxy-acétique que l'on introduit sous la forme de N-(2 hydroxy-éthyl) phénoxy-acétamide dont la présence est indispensable dans le milieu de culture. La mise au point des techniques de production a été faite et décrite par les mêmes auteurs autrichiens ainsi que ses propriétés chimiques.

La présence de la chaîne latérale modifie la résistance à l'hydrolyse de la totalité de la molécule.

Pour des pH plus ou moins élevés l'hydrolyse aboutit à des produits biologiquement inactifs.

Que ce soit l'acide pénicillique dans lequel la molécule n'est pas scindée, la chaîne latérale non déplacée, qu'il s'agisse de produits de scission : Pénicillamine, acide Pénaldinique ou pénilloaldéhyde, tous ces corps sont inactifs.

Or, quel que soit le type de pénicilline envisagé, le phénomène d'hydrolyse se produit d'autant plus facilement que le pH est plus bas.

Si l'on considère un sel de pénicilline soluble : la partie qui est en solution va tendre à subir l'hydrolyse précitée, qui, aboutissant à la formation d'acide pénicillique, va augmenter la concentration en ions H du milieu, d'où abaissement du pH et mise en solution d'une nouvelle quantité proportionnelle de pénicilline qui elle-même à nouveau va subir l'hydrolyse dénaturante d'où accélération de plus en plus grande de ce processus malencontreux du point de vue thérapeutique. Car c'est seulement la partie respectée par la dénaturation qui, biologiquement active, pourra passer sous cette forme dans le milieu intestinal, y être absorbée et donner des concentrations humorales dosables d'une part, avoir l'action antibiotique recherchée d'autre part.

Une pénicilline sera donc d'autant plus intéressante pour une thérapeutique orale qu'elle sera moins soluble en milieu acide.

Vogel dans "Les Antibiotiques" a étudié le temps de demi-destruction des diverses pénicillines à pH 2 à 24° C. Si la pénicilline K est la moins résistante (7'), les pénicillines F et X résistent 2' et la pénicilline G 18". La pénicilline V est encore plus résistante.

Brandl a établi les courbes de demi-destruction comparative de la Pénicilline V et la pénicilline G, sels de potassium à 37° pour des pH variés. Il obtient deux courbes sensiblement parallèles. Le maximum de stabilité se trouve pour la pénicilline G vers pH 6,5, pour la Pénicilline V vers pH 5,4 où le temps de demi-destruction est respectivement de 100 et 120 heures (avec des solutions contenant 1500 unités iodométriques par centimètre cube).

Pour des pH compris entre 8,2 et 6, la pénicilline G l'emporte sur la pénicilline V, mais au dessous de pH 6, la pénicilline V est nettement plus résistante. Telle est la base chimique principale de l'utilisation clinique de la phénoxyéthylpénicilline.

Brandl au cours d'une autre série d'expérience a établi que la pénicilline V sous sa forme acide et pour les pH compris entre 3 et 0,7 est nettement plus résistante que son sel de potassium.

Si le sel de potassium après une heure à pH 1 perd 50% de son activité, la Pénicilline V sous sa forme acide cristallisée ne perd qu'environ 15% de son activité, ce qui est chimiquement explicable.

C'est pourquoi on a utilisé en thérapeutique la phénoxyéthylpénicilline sous sa forme acide libre qui est stable de façon satisfaisante, peu soluble dans l'eau.

D'après l'étude de la formule brute et d'après les dosages iodométriques on lui a trouvé une activité de l'ordre de 1696 unités par mg, sensiblement identique

à celle de la pénicilline G (P.G. sel de potassium : 1654 uo/mg).

Mais les dosages iodométriques diffèrent très notablement des dosages biologiques, d'autant plus que le pH est plus bas. Brandl n'en trouve pas l'explication.

DOSAGES BIOLOGIQUES.

LA QUESTION DES UNITES

Le dosage iodométrique fait appel à des qualités chimiques de la molécule de pénicilline V; celle-ci diffère et seulement de la Pénicilline G par la chaîne latérale donne les mêmes résultats pour ces dosages où la chaîne latérale n'intervient probablement pas. Par contre, nous venons de voir que la présence de cette chaîne latérale confère à la molécule une stabilité particulière dans les milieux acides. Ne peut-elle de même influencer sur ses qualités antibiotiques?

Brandl lui-même étudiant la sensibilité de 735 souches différentes de staphylocoques dorés selon la technique en boîtes de Pétri décrite par Hentley et selon la technique en tubes mise au point de Fleming trouve que la pénicilline G a une activité de bactériostase de l'ordre de 55% de celle de la pénicilline V. Il attribue à la pénicilline V sel de potassium 2431 uo/mg et à la pénicilline V acide cristallisée 2694 U o par mg, alors que la pénicilline sel de sodium compte 1654 U o par mg.

A Stockholm, Diding et Frisk (15) ont pratiqué 60 expériences sur le staphylocoque souche Oxford : la pénicilline V a une activité égale à 105% de celle de la benzylpénicilline G, ce qui permet de lui attribuer 1675 U int. par mg, chiffre identique à celui obtenu par Behrens. Les résultats sont identiques avec d'autres staphylocoques dorés, des streptocoques Bêta hémolytiques, des pneumocoques.

Par contre, la pénicilline V serait beaucoup plus active que la pénicilline G sur des staphylocoques blancs non pathogènes, beaucoup moins sur *Sarcina lutea* et *Escherischia coli*.

White (56) retrouve des résultats analogues sur les staphylocoques dorés, streptocoques A, pneumocoques, Coli et *Proteus* qu'il a étudiés.

Heilmann (39) étudie comparativement la pénicilline G et la pénicilline V en prenant pour base l'égalité des deux pénicillines.

Vis-à-vis de 19 souches de staphylocoques, la concentration minima inhibitrice varie pour la pénicilline V de 25% à 100% de celle de la pénicilline G. Il apparaît donc que la Pénicilline V est au moins aussi active que la pénicilline G vis-à-vis du staphylocoque et dans certains cas elle est même quatre fois plus active

que celle-ci. Les souches résistantes à l'une sont cependant résistantes à l'autre.

Vis-à-vis de diverses autres souches : streptococcus foecalis, clostridium perfringens, diplococcus pneumoniae, la pénicilline V selon les mêmes auteurs, montre sensiblement la même activité que la pénicilline G; par contre, sur Sarcina lutea et Pasteurella multocida la pénicilline V serait deux fois moins active que la pénicilline G.

Les mêmes auteurs utilisant comme souche de référence une Sarcina lutea étudient comparativement l'activité de la pénicilline G et de la pénicilline V sur 3 staphylocoques dorés. Ils obtiennent les résultats suivants : 1 unité de pénicilline G aurait respectivement la même activité que 0,53 - 0,50 et 0,77 "unités" de pénicilline V.

Ici on peut voir la confusion regrettable qui s'attache à l'emploi du terme "unité".

La référence à une souche de Sarcina qui comme toutes les sarcines étudiées semble plus sensible à la pénicilline G qu'à la pénicilline V n'éclaire pas le problème, puisque le terme d'unité Oxford que l'on utilise couramment au sujet de la pénicilline G exprime la quantité de pénicilline qui en solution dans 50 cc de bouillon peut inhiber directement la croissance du staphylocoque doré utilisé comme standard et que justement vis-à-vis de la plupart des staphylocoques la pénicilline V semble plus active que la pénicilline G.

Il est entendu que l'utilisation d'une unité quelconque est une question de convention. Autant la convention sur laquelle repose l'unité Oxford semble logique lorsqu'il s'agit de pénicilline G voire même d'autres pénicillines dérivées ou différentes mais dont l'activité antibactérienne est toujours parallèle, sur les diverses souches, à celle de la première pénicilline G de Fleming qui a donné naissance à l'unité Oxford, autant ces unités deviennent illusoire lorsque l'antibiotique utilisé n'a pas la même activité, ou du moins une activité qui soit poids pour poids dans un rapport fixe avec celle de la pénicilline G.

Si ces problèmes ne se sont pas posés au début de la pénicillinothérapie lors de l'utilisation de produits peu définis et surtout tant que toutes les pénicillines utilisées avaient des activités vraiment comparables vis-à-vis des diverses souches microbiennes, ils se posent aujourd'hui et au cours du dernier Congrès des Antibiotiques de Washington (I) la question a été discutée sans cependant que les auteurs en présence aient pu aboutir à un point de vue commun.

Il est d'autres difficultés auxquelles on se heurte au cours de la mesure des taux sanguins.

En effet, de même que l'activité antibiotique *in vitro* en solution aqueuse n'est pas la même que pour les pénicillines G - et nous ne nous étendrons pas plus sur la discussion -, de même en milieu sérum il y aurait une inhibition de la croissance des germes différente de celle provoquée par des solutions de même concentration de pénicilline G (en poids) dans du sérum humain.

Etudiant à l'Institut Pasteur l'activité des deux types de pénicilline V et G vis-à-vis de *Sarcina lutea*, staphylocoques 209 P bacillus subtilis et, en utilisant des solutions d'antibiotique en milieu aqueux et en milieu sérum, Y. Chabbert trouve lui aussi des résultats discordants.

En effet, vis-à-vis de *Sarcina lutea*, les activités sont décroissantes dans l'ordre suivant :

pénicilline G en solution aqueuse, pénicilline V en solution aqueuse, pénicilline G en sérum, pénicilline V en sérum.

Vis-à-vis de bacillus subtilis, l'ordre d'activité décroissante est différent. De plus, les courbes des inhibitions obtenues avec la pénicilline G et la pénicilline V vis-à-vis de cette même *Sarcina* ne sont pas parallèles. Il est donc impossible d'utiliser un standard de pénicilline G pour titrer la pénicilline V (58).

La Phénoxyéthylpénicilline V apparaît donc comme un antibiotique actif contre les mêmes germes que les autres pénicillines connues dont le type est la Benzylpénicilline G.

Mais son comportement n'est pas comparable au leur, qu'il s'agisse de son activité sur les germes sensibles d'une part, - activité qui ne varie pas dans le même sens que celui de la pénicilline G- qu'il s'agisse d'autre part de sa valeur antibiotique en présence de protéines animales, sérum en particulier, qu'il s'agisse de ses qualités physico-chimiques enfin, et nous avons vu sa résistance particulière dans les milieux acides.

C'est la recherche d'une pénicilline résistante aux acides qui a amené sa découverte; cette qualité permet son utilisation par la voie buccale; elle s'accompagne sans qu'on puisse en expliquer le mécanisme d'autres caractéristiques biologiques qui en font en réalité un antibiotique nouveau.

L'interprétation des résultats obtenus par différents auteurs est très difficile, en particulier celle des mesures des concentrations sanguines. C'est pour-
quoi nous avons pour notre part utilisé le médicament titré en poids et dans nos dosages, dont nous décrirons plus loin la technique, nous exprimons nos résultats en microgrammes par centimètre cube, en utilisant comme référence une gamme de dilutions croissantes de pénicilline V acide dans un mélange de sérums humains "normaux".

TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

Les essais de toxicité (I bis-25) chez l'animal montrent que la pénicilline V est aussi bien supportée que la pénicilline G, et même mieux. Des doses administrées pendant plusieurs mois à des souris, -2% de l'alimentation-, des chiens -100 et 200 mg par kg -, des rats, des cobayes n'ont provoqué aucune modification de la croissance ni aucune modification anormale de la courbe pondérale, aucun signe clinique ou anatomique particulier.

La dose létale 50 est la même que celle de la pénicilline G pour les voies orales et sous-cutanée : 4000 mg par kilogramme de poids. Par la voie intrapéritonéale, la pénicilline V est même environ deux fois mieux supportée que la pénicilline G.

Tels sont les résultats concordants obtenus par J. Glassmann et W. Beckfield (25) et par R. Anderson, C. Lee et H. Worth (I bis).

Quand on connaît la faible toxicité de la pénicilline G en clinique humaine, tous les espoirs sont donc permis avec la pénicilline V, d'autant qu'il est évident que les doses utilisées chez l'animal ont été incomparablement plus élevées que les doses utiles en clinique.

Nous verrons un peu plus loin la façon dont le médicament est supporté chez l'homme, les minimes accidents d'intolérance qu'on a pu observer.

DESTINEE DE LA PENICILLINE V DANS L'ORGANISME .

Nous avons vu que les qualités chimiques de la Phénoxyéthyl-pénicilline devaient lui permettre de traverser sans grand dommage le milieu gastrique dont le pH est en général aux environs de pH2.

Nous étudierons maintenant, à la lumière des divers travaux qui ont été effectués sur ce sujet, successivement l'absorption duodénale, l'excrétion urinaire, la diffusion de l'antibiotique dans les divers tissus et les cavités pleurales, péritonéales, méningées, le problème de la possible inactivation par les tissus avant de comparer les diverses concentrations sanguines observées en clinique dans des circonstances variées.

En effet, bien que la plupart des études de la destinée dans l'organisme fassent appel à l'estimation comparative des taux sanguins, nous préférons remettre leur étude à l'ultime chapitre parce qu'il s'agit là de la seule mesure couramment employée pour régler la thérapeutique. Bien que l'on en connaisse l'impré-

sion et combien ces dosages de laboratoire renseignent imparfaitement sur l'action curative à attendre, ils restent l'examen de base de toute antibiothérapie "scientifiquement" conduite. Ce sont eux que nous avons pratiqués nous-mêmes et nous tenons à les mettre à leur place logique, c'est-à-dire au contact même de la clinique. (cf plus loin).

Absorption -

L'absorption est mesurée facilement par le rapport qui existe entre les concentrations sanguines obtenues après administration parentérale et celles que l'on trouve après administration par une sonde duodénale qui porte le médicament directement à l'endroit où, normalement, se fait la résorption.

Giovanini, qui a effectué ces mesures chez le lapin, obtient par les deux voies indiquées ci-dessus des taux presque identiques. La résorption duodénale est donc bonne; elle est rapide et vraisemblablement complète.

D'autre part, les taux sanguins obtenus après introduction par sonde duodénale et par ingestion normale montrent que dans ce dernier cas les concentrations sont un peu plus faibles mais aussi plus prolongées qu'après introduction directe. Cela est simplement expliqué par le fait que l'estomac ne laisse pénétrer l'antibiotique dans le duodénum que peu à peu. Il est ainsi prouvé également que la destruction gastrique est négligeable.

A ce propos il est intéressant de comparer les taux retrouvés chez des achyliques résistants à l'histamine et chez des sujets normaux.

Hellstrom (30) qui a rapporté les résultats de Sjöberg et Brante (50) en 1954 au Symposium de Vienne sur la pénicilline montre que le chimisme gastrique n'influe que peu sur la concentration sanguine de la pénicilline V; autrement dit la pénicilline V résiste effectivement à la destruction acide du milieu stomacal, alors que la pénicilline G, même protégée par le Benzoate de soude est détruite en grande proportion, perdant au moins 50% de son activité dans les meilleures conditions, c'est-à-dire prise à jeun.

Peck et Griffith (44) pour leur part, admettent que les concentrations sanguines, si elles sont plus basses lorsque la pénicilline V est ingérée au cours ou à la suite d'un repas, sont aussi plus prolongées qu'après ingestion à jeun; elles restent d'ailleurs suffisamment élevées pour être efficaces.

Il n'est donc pas indispensable de prendre la pénicilline V hors des repas.

Nous verrons plus loin le meilleur rythme à suivre.

Excrétion urinaire -

Environ 30% de la pénicilline ingérée est excrétée dans les urines et ce pendant les 24 heures qui suivent la prise. On ne la retrouve pas dans les fèces. La pénicilline G est éliminée dans les urines dans des proportions beaucoup plus élevées : environ 50% de la dose administrée.

Dans l'un et l'autre cas on ne retrouve pratiquement plus d'antibiotique dans les excréta après 24 heures.

Or il semble bien que la clearance de la pénicilline V et de la pénicilline G soit la même.

De plus, les taux sanguins de la pénicilline V sont couramment supérieures à ceux de la pénicilline G pour une dose comparable et, comme nous le verrons plus loin, ils semblent diminuer plus vite que ceux de la pénicilline G. Ces contradictions ont amené Spitzzy à émettre l'hypothèse d'une inactivation de la pénicilline V dans les tissus; nous étudierons plus loin les expériences qu'il a faites à ce propos et les conclusions auxquelles il aboutit.

L'importance et la rapidité de l'élimination urinaire ont fait rechercher les possibilités d'augmenter les concentrations humorales en freinant l'évacuation rénale.

Un certain nombre de substances ont été essayées parmi lesquelles le benzoate de soude (Nyman et Svangorg) qui a en outre l'avantage de s'opposer peut-être dans une certaine mesure à la pénicillinase. Le probenecid ou Bénémid, agent d'élimination de l'acide urique, ralentit l'élimination de nombreux médicaments, parmi lesquels le P.A.S. et la pénicilline. Il a été l'occasion de beaucoup de discussions, d'études, de mesures (2-5-13-16). Il semble effectivement, administré à la dose moyenne de 0,50 g à 1 g deux fois par jour, augmenter les concentrations sanguines de pénicilline V.

Heilmann (39) par exemple, dans 7 cas trouve deux heures après prise de 1 000 000 d'"unités" de pénicilline V par la bouche une concentration sanguine moyenne de 3,67 "unités" par ce en l'absence de Bénémid et 6,23 "unités" par ce lorsque 0,50 g de Bénémid a été administré en même temps. Cette différence semble significative alors que 4 heures plus tard la concentration est la même dans les deux cas aux environs de 0,15 "unités".

Les autres travaux donnent des résultats sensiblement analogues et nous n'insisterons pas sur ces thérapeutiques adjuvantes dont nous n'avons pas nous-mêmes une expérience valable, mais qui ne semblent pas être anodines et que l'on doit, comme beaucoup le font d'ailleurs, considérer avec intérêt mais aussi avec réserve.

Comme la pénicilline G, la pénicilline V se retrouve dans la sueur, la salive, mais on ne peut mettre en évidence dans les selles une "activité biologique de pénicilline".

En effet, la flore colique est toujours productrice de pénicillinase qui détruit facilement l'antibiotique, ce qui est d'ailleurs utile dans le cas particulier parce que cela évite la destruction des germes sensibles et la prolifération des résistants comme d'autres antibiotiques pris par la bouche peuvent le faire (les tetracyclines en particulier) provoquant parfois des colites infectieuses graves, voire mortelles, souvent des troubles du transit qui obligent à apporter en même temps que l'antibiotique des substances susceptibles de rééquilibrer la flore intestinale.

Notons en passant que la pénicilline V semble même environ 30% plus sensible à la pénicillinase staphylococcique que la pénicilline G.

Diffusion dans les humeurs et les tissus (39)

La pénicilline G, on le sait, ne passe pratiquement pas la barrière méningée surtout si les méninges sont saines.

Heilmann après des doses répétées et élevées de pénicilline V (1 million et 2 millions d'"unités") ne retrouve jamais l'antibiotique dans le liquide céphalorachidien alors que les concentrations sanguines sont à ce moment fort élevées allant jusqu'à 15 "unités" par cc. Mais toutes ces études ont été faites en méninges saines.

Dans le liquide d'ascite (le type d'ascite n'est pas précisé) chez 4 patients, le taux de pénicilline V retrouvé par cc est égal à 25% à 50% de celui du sang. Il semble que la diffusion soit sensiblement la même dans les cavités pleurales que dans le péritoine. On retrouve donc une possibilité thérapeutique des pleurésies purulentes par voie buccale.

Les dosages dans la bile ont donné des résultats dont l'interprétation demande à être bien pesée. En effet, le prélèvement par tubage duodénal amènerait trop de causes d'erreurs pour qu'on puisse l'utiliser ici. Les dosages ont été pratiqués chez des malades opérés chez qui un drain avait été laissé en place dans la voie biliaire.

Le fonctionnement hépatique était considéré comme sensiblement normal et l'on a trouvé des concentrations de 4 à 10 fois supérieures à celles du sang. Il est donc très probable que la pénicilline V soit concentrée dans le foie, excrétée sous forme biologiquement active dans la bile et l'on peut penser qu'il existe peut-

être pour elle un cycle entéro-hépatique analogue à celui de l'auroémicine. Mais nous allons voir d'autres arguments opposés.

Existe-t-il une inactivation au niveau des tissus ?

La constatation d'une élimination urinaire relativement basse, malgré des taux sanguins élevés laisse à penser qu'une partie de la pénicilline V est inactivée dans l'organisme. En effet, la néphrectomie chez le lapin ne modifie pas, d'après Spitzzy (53), les concentrations sanguines initiales observées après administration des diverses pénicillines G et K, phénwyméthylpénicilline enfin.

Mais les concentrations sanguines diminuent cependant rapidement surtout pour les pénicillines K (Welch) et V. Dès 1949, Andersen a montré que l'hépatectomie pouvait alors prévenir cette chute rapide des concentrations sanguines.

Spitzzy a étudié un vivo et in vitro l'inactivation des diverses pénicillines.

Il cultive des fragments de foie de cobaye en appareil de Warburg afin d'en pouvoir mesurer le quotient respiratoire. Le liquide nutritif est une solution de Ringer ou le milieu au phosphate de Krebs dans lesquels on pourra mettre les pénicillines à étudier. Ces pénicillines sont utilisées à la concentration de 5 000 unités iodométriques par cc, soit environ 3,5 mg.

Il remarque ainsi que le quotient respiratoire du fragment de foie étudié ne varie pas selon la pénicilline au contact de laquelle il est cultivé; ces diverses pénicillines ont donc une action identique sur le métabolisme normal du tissu isolé. Par contre, les pénicillines étudiées sont toutes inactivées mais inégalement et la pénicilline V est considérablement plus sensible à l'action du tissu hépatique que la pénicilline G : celle-ci perd environ la moitié de son activité en 5 heures, celle-là presque les neuf-dixièmes. Si l'on modifie la concentration en pénicilline et qu'on utilise par exemple 200 unités iodométriques par cc le degré d'inactivation est relativement moindre. Si d'autre part, à l'aide de substances appropriées on modifie le métabolisme du fragment de tissu, l'inactivation des pénicillines sera modifiée mais toujours la pénicilline V est plus inactivée que la pénicilline G. L'iodo-acétate de fluorure inhibe l'inactivation des pénicillines en même temps qu'il inhibe la respiration tissulaire. L'inactivation des pénicillines est donc directement liée à l'intensité du métabolisme cellulaire et Spitzzy indique la formule qui semble régir ces réactions. L'utilisation de Dinitroorthocrésol au cours de ces études a permis de prouver que l'inhibition de la phosphorylation par le dinitroorthocrésol était parallèle à une diminution de l'inactivation des pénicillines. Autrement dit l'inactivation des pénicillines est en fonction directe des phénomènes de phosphorylation et l'auteur

précité pense que l'inactivation des pénicillines serait due à un ferment adaptif - probablement du type amidase, sorte de pénicillinase tissulaire qui ne peut se former ou agir qu'en présence d'oxygène libéré par les réactions de phosphorylation oxydante du métabolisme glucidique. La pénicilline G serait moins sensible à l'action de cet enzyme que la phénoxyéthyl-pénicilline. De ce fait on n'a point trouvé d'explication.

Ces recherches sont en contradiction avec les résultats que nous avons cités plus haut dus à Heilmann qui trouve dans la bile une très forte concentration en pénicilline V active biologiquement dosable, mais elles pourraient expliquer d'autres faits dont le mécanisme reste peu clair : l'inactivation rapide de la pénicilline V par les leucocytes surtout par les leucocytes de leucémiques (Spitzzy) d'une part, les résultats cliniques observés par Maske (43) d'autre part. Ce dernier avait remarqué que les taux sanguins obtenus dans un certain nombre de cas déviaient considérablement de ceux que l'on pouvait attendre : les concentrations sanguines basses étaient observées surtout chez des diabétiques et chez des malades porteurs d'hyperthyroïdoses, sans que l'élimination urinaire de l'antibiotique fût anormalement élevée. La première hypothèse avait été une inactivation par les protéines sériques, hypothèse que les expériences de Diding et Frisk pouvaient étayer : ceux-ci avaient montré en effet que la pénicilline en solution dans un sérum humain à 25° perdait en 5 heures 25% de son activité. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'autres arguments pouvant prouver une inactivation effective de la pénicilline V dans l'organisme.

De toutes ces recherches in vitro naît peut-être plus d'obscurité que de lumière. Et c'est à la clinique qu'il appartient en définitive de juger de l'intérêt de la pénicilline V en thérapeutique. Pour régler cette thérapeutique des dosages et examens de laboratoire sont utilisables. D'abord le choix de l'antibiotique doit être décidé autant que possible sur un antibiogramme bien fait, c'est-à-dire non seulement l'étude du pouvoir bactériostatique des antibiotiques, mais aussi leur pouvoir bactéricide lorsqu'ils sont isolés et lorsque on les associe entre eux selon diverses modalités; cela est particulièrement indispensable lorsqu'il s'agit d'affections graves dont le type est l'endocardite infectieuse lente de Jaccoud-Osler. On aura ainsi dès le départ une idée approchée de ce que l'on est en droit d'attendre du traitement. En effet nous insisterons encore sur le fait que toutes les études de germes et d'antibiotiques in vitro ne sont pas le reflet exact de ce qui peut avoir lieu dans l'organisme. On sait combien de germes sont sensibles in vitro à un antibiotique qui, administré au malade, se montre sans effet; à l'opposé, combien d'infections à germes résistants in vitro ont pu être guéries par l'antibiothérapie, sur-

tout peut-être si l'on a pu dépasser par la dose employée, la capacité de résistance du germe. Et de ces phénomènes les explications sont nombreuses. Peut-on être toujours certain d'avoir isolé le "bon" germe, celui qui est effectivement l'agent causal de l'infection en cours? Est-on vraiment bien renseigné sur la sensibilité du germe après avoir pratiqué un antibiogramme même techniquement irréprochable? Sait-on si l'antibiotique sera capable d'atteindre le germe dans tous les repaires où il peut se mettre à l'abri? De toutes ces imperfections, de toutes ces imprécisions il faut savoir s'arranger. C'est aux dosages répétés des concentrations sanguines en antibiotique que l'on demandera de répondre à l'angoissante question de l'efficacité probable des doses employées.

Les concentrations sanguines après prise orale de pénicilline V.

Cette méthode de mesure est très éloignée des conditions dans lesquelles les choses se passent. On se borne à comparer les zones d'inhibition obtenues avec le sérum du sujet traité à celles que l'on obtient avec des quantités connues de pénicilline en employant des souches microbiennes appropriées.

La littérature mondiale est riche en résultats de dosages des concentrations sanguines en Pénicilline V pratiqués dans divers pays. La plupart des dosages ont été effectués de la façon suivante : à intervalles réguliers après ingestion de la pénicilline V (soit 1/2 heure à 6 ou 8 heures) des prises de sang sont faites.

On sépare le sérum du caillot en prenant soin de conserver les prélèvements à la glacière si un délai doit s'écouler avant le commencement du dosage. On compare alors l'inhibition obtenue avec le sérum et celle que l'on obtient avec une gamme de solutions de pénicilline de titres connus.

Certains de ces dosages sont faits en boîte de Pétri ou sur une plaque de gélose à l'acide de disques de papier buvard imbibés des liquides que l'on étudie, d'autres ont été faites en tubes selon la technique de Fleming.

Les souches utilisées sont soit *Sarcina lutea*, organisme très sensible à l'action de la pénicilline, soit *Bacillus subtilis* dont la sensibilité est moins grande mais dont les inocula peuvent être dosés en nombre de spores par unité de volume. *Sarcina lutea* étant beaucoup plus sensible à la pénicilline V qu'à la pénicilline G on pourra avec elle détecter des doses plus faibles de pénicilline V d'où abaissment de la concentration minima que l'on considère comme nulle et source d'erreur dans les comparaisons statistiques entre la pénicilline V et la pénicilline G. Certains auteurs n'indiquent pas s'ils utilisent comme gamme de référence des solutions de pénicilline V ou G; comme nous l'avons vu un peu plus haut, il est cependant

Indispensable de doser la pénicilline V avec un étalon de pénicilline V et de la pénicilline G avec un étalon de pénicilline G, faute de quoi on risque d'avoir des résultats ininterprétables.

D'autre part la majorité des résultats sont exprimés en "unités", et nous avons vu l'imprécision qui s'attache à ce terme. Nous admettrons cependant que 1 mg de pénicilline V correspond à 1696 unités.

Beaucoup ont comparé les concentrations en pénicilline V et en pénicilline G obtenues après administration de doses analogues de l'un ou l'autre de ces antibiotiques. Nous étudierons l'ensemble de ces résultats en séparant ceux qui sont obtenus après dose unique des différentes quantités, et ceux qui sont retrouvés après des doses répétées de ces mêmes quantités à des intervalles variés.

Après dose unique de 100 000 unités chez l'adulte on obtient (Huriez) après 1 heure 0,30 à 0,40 U par cc, après 3 heures 0,10 U par cc, c'est-à-dire une concentration très suffisante. Marquézy (42) a rapporté récemment à la Société de Pédiatrie les résultats de ses expériences personnelles. Il obtient en moyenne chez l'enfant des concentrations de l'ordre de 0,45 U par cc après 1 heure, 0,10 U par cc après 4 heures. Les variations individuelles sont assez importantes mais les taux restent pratiquement toujours au-dessus du minimum efficace (0,030 U par cc) pendant 3 à 4 heures.

Après dose unique de 200.000 unités on trouve en moyenne 1 U par cc au bout d'une heure, et encore 0,10 à 0,40 U par cc après 4 heures.

Après 400 000 unités on peut retrouver dans le sérum : 3 U par cc après 1 heure
1,20 U par cc après 2 heures
et 0,40 U par cc après 4 heures.

Une dose de 500 000 unités donne des concentrations à peu près identiques.

L'administration de doses répétées permet d'obtenir des taux plus élevés si on observe des intervalles de 4 heures au maximum. En effet, après ce temps les taux sont parfois si faibles qu'on doit les considérer comme nuls, alors que la dose administrée 4 heures après la prise précédente va provoquer une nouvelle augmentation lorsque des taux sanguins dont le maximum se placera à peu près 5 heures après la première prise, une heure après la seconde.

C'est ainsi que chez l'enfant Marquézy obtient par cette méthode des "pics" atteignant régulièrement 0,65 à 0,70 qui se répètent toutes les 4 heures avec des prises répétées de 100 000 unités.

Chez l'adulte, après 200 000 U toutes les 4 heures les taux s'élèvent à 1,30 unités 2 heures après les prises. Après 400 000, ils atteignent 2 unités à la

même heure.

Pour des doses plus élevées, un million d'unités par exemple, on obtient après une heure des concentrations de l'ordre de 3 à 4 unités par cc, et la répétition des doses permet de maintenir toujours la concentration au dessus de 1,50 U par cc, c'est-à-dire théoriquement capable d'inhiber les souches microbiennes dont la sensibilité est dite "limite".

Nous avons calculé tous ces résultats d'après ceux qui ont été publiés par Diding & Frisk (15), Linden & Hewitt (35), W. Symon (54), Y. Love & Weir (39), Putnam & Welch (45), White & coll. (56), Huriez & coll. (31), Marquézy (42).

Dans l'ensemble, les résultats concordent et montrent donc que les concentrations sanguines obtenues après pénicilline V prise par la bouche sont satisfaisantes, susceptibles après doses moyennes d'atteindre en principe les germes sensibles, et après doses élevées, les souches à peine sensibles. Les concentrations maxima sont obtenues une à deux heures après l'ingestion, le moment et l'élévation de ce "pic" de la courbe des concentrations, étant sous la dépendance de l'état de vacuité ou de réplétion de l'estomac; d'autre part, il est en fonction directe de la dose utilisée. Si la concentration maxima est nettement plus élevée après des doses importantes, il n'est cependant pas parallèle à ces mêmes doses.

Lorsqu'on passe de 100 000 unités à 1 million d'unités, les concentrations maxima moyennes observées passent de 0,8 à 3 ou 4 U par cc de sérum.

Mais pour les fortes doses, le retour au-dessous de 0,03 U par cc qui est considéré comme le "seuil" d'efficacité est très retardé; il peut se placer vers la 6ème heure ou même plus tard.

La comparaison avec les concentrations observées après administration de doses analogues de pénicilline G dont on connaît bien l'efficacité permet de s'attendre de la part de la pénicilline V à une activité sensiblement identique, au moins pour les infections dont la sensibilité à la pénicilline G est nette.

L'aire sous la courbe" qui représente la quantité de pénicilline présente dans le sérum pendant tout le temps où elle y est, n'est pas significativement différente avec la pénicilline G ou avec la pénicilline V.

-:-:-:-:-

.../

- LES PREMIERS RESULTATS CLINIQUES -

A - Efficacité

Comme on pouvait s'y attendre, l'efficacité de la pénicilline V en clinique humaine s'est montrée, dans les infections sensibles aux doses habituelles de pénicilline G, identique à celle de cette dernière. Les expériences faites chez la souris, avaient montré qu'une dose analogue de pénicilline G ou de pénicilline V, peut la protéger contre l'infection par les pneumocoques.

Chez l'homme de même, les infections à pneumocoques ont parfaitement "répondu" au traitement par la pénicilline V. C'est ainsi que nombre de succès thérapeutiques ont été rapportés par Haussmann & Zichinsky, Schindelmaisser, Bowerbank, W.J. Martin & coll. (39, 40, 41) Kundratitz, Eichelter (19) qui tous ont été pleinement satisfaits tant chez l'enfant que chez l'adulte dans le traitement de staphylococcies (furunculoses, abcès, infections locales diverses), streptococcies (scarlatines, amygdalites, érysipèles mastites, etc...), pneumococcies (pneumopathies (27), otites, etc...).

Chez l'enfant, Haussmann et Zichinsky (28) notent une excellente efficacité au cours de plus de 40 scarlatines, tant au début où la pénicilline V évite les complications, qu'à l'occasion de complications diverses (angines, otites, bubons, néphrites) où ce traitement fait tomber la fièvre en 48 heures et nettoie rapidement le foyer infecté. De même, au cours des pneumonies, l'action est spectaculaire alors qu'elle est plus aléatoire (comme celle de la pénicilline G) dans le traitement des otites. Les doses qu'ils préconisent sont, jusqu'à 15 kg de poids, 6 fois 15 mg, de 15 à 30 kg, 6 fois 30 mg, au-delà de 30 kg, 8 fois 30 mg : soit 240 mg par jour.

Le Docteur Marquézy (42) a rapporté ses succès dans 8 cas de pneumonie de l'enfant, des méningococcies, des infections à streptocoques.

Chez l'adulte, Bowerbank (7) a traité des mastites, des furoncles, des panaris, des amygdalites, des otites, un érysipèle, avec 60 mg toutes les quatre heures. Il a obtenu le succès que l'on pouvait attendre de 800.000 unités de pénicilline G intramusculaire pour ces infections dont la bactériologie n'a pas été étudiée. W.J. Martin (39,40) a rapporté une trentaine de cas divers, depuis des cholécystites aiguës, jusqu'à des sinusites en passant par des bronchiectasies infectées et des infections urinaires; les germes qui ont été étudiés furent des cocci gram positifs, sensibles à la pénicilline; les succès ont été constants avec des

oses de 200.000 à 400.000 unités toutes les 4 heures. Nous ne nous étendrons pas plus sur ces infections dont nous rapportons plus loin quelques exemples personnels.

En matière de syphilis, des résultats ont été obtenus par Huriez et coll. (31), tant du point de vue clinique, que sérologique.

Dans des syphilis primaires et secondaires, les lésions (chancres, bubons, lésions papuleuses récentes) disparaissent en 15 jours maximum. Les réactions sérologiques se négativent rapidement.

Dans l'urétrite gonococcique masculine, deux types d'essais ont donné des résultats différents. D'une part, J. Love & R. Weir (36) traitent par des doses fractionnées (400.000 unités initiales puis 200.000 unités, soit 120 mg toutes les 4 heures ensuite) pendant 24 heures. Ils obtiennent très régulièrement un arrêt de l'écoulement, des brûlures à la miction, de la pollakiurie et une négativation bactériologique. D'autre part, les mêmes auteurs ont utilisé des doses élevées uniques (0,60 g une seule fois). Ils ont des résultats moins réguliers que l'on peut imputer aux variations individuelles de l'absorption, variations qui jouent plus pour une dose unique que pour des doses itératives. M. Marmell et A. Prigot (38) ont utilisé des doses journalières de 800.000 à 2.400.000 unités réparties en deux ou trois doses égales dans les 24 heures. Leurs résultats ont été moins satisfaisants, la guérison obtenue dans 80% des cas seulement. En particulier, la dose de 400.000 unités (500 mg) deux fois par jour est insuffisante : les échecs alors sont constants. Par contre, la dose de 250 mg trois fois par jour pendant 2 jours a entraîné constamment la guérison.

Ainsi sont cliniquement démontrés, les résultats que les études in vitro faisaient prévoir, à savoir que la répétition des doses à intervalles brefs (moins de 4 heures) est indispensable pour obtenir un effet thérapeutique régulier. D'autre part, l'urétrite gonococcique masculine doit être traitée pendant au moins 2 jours.

Le premier cas de maladie d'Osler traitée par la pénicilline V orale, a été rapporté par E.L. Quinn & coll de Détroit (46). Il s'agissait d'un malade de 44 ans, porteur d'une cardiopathie rhumatismale complexe, depuis l'âge de 21 ans. En 1945, il avait présenté des douleurs thoraciques de type angineux, puis en 1948 et en février 1955, des hémiplésies droites brutales accompagnées de signes de défaillance cardiaque dont les traitements cardiotoniques et anticoagulants étaient venus à bout : les hémiplésies avaient totalement régressé. En juillet 1955, apparaît une fièvre à 39° avec pouls rapide, irrégulier, syndrome psychique de désorientation, arythmie complète avec double souffle de la pointe, râles aux deux bases pulmonaires avec image radiologique de stase, gros foie.

Trois hémocultures ont pu montrer alors la présence de streptocoque alpha hémolytique dans le sang : il s'agissait donc d'une greffe infectieuse sur une endocardite rhumatismale ancienne. Le germe se montrant sensible in vitro à 0,08 unités de pénicilline par cc, le traitement fut institué : 12.000.000 d'unités de pénicilline V par jour, soit 2.000.000 toutes les 4 heures. En 6 jours, la température revient à la normale, la confusion mentale disparaît, le traitement à visée circulatoire, de son côté, libère la congestion hépatique et pulmonaire. Trois fois par semaine, on pratique des hémocultures de contrôle qui sont toutes négatives. Les concentrations sériques obtenues sont de 2,90 U/cc deux heures après prise de 2.000.000 d'unités de pénicilline V et 2,5 U/cc quatre heures après cette prise. Ces concentrations sont donc nettement au-dessus de celle qui était nécessaire in vitro pour inhiber la croissance du germe; cliniquement, la thérapeutique semble efficace, elle sera poursuivie pendant 42 jours à la même dose, et la guérison est contrôlée sans rechute clinique ni bactériologique, 4 semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie. Il s'agit là d'un succès indiscutable.

Leur cas n° 2 est celui d'un jeune homme de 18 ans, porteur d'un souffle cardiaque depuis l'âge de 6 mois, qui a présenté à l'âge de 10 ans, un épisode fébrile prolongé, avec toux, traité comme une endocardite à hémoculture négative par la pénicilline G intramusculaire (100.000 unités toutes les 3 heures) pendant 50 jours.

En janvier 1954, nouvel épisode fébrile traité par 4 millions de pénicilline G aqueuse et 1 g de streptomycine.

En avril 1954, nouvelle récurrence traitée cette fois pendant 21 jours par la tétracycline.

En septembre 1955, à l'occasion d'une nouvelle poussée thermique, pour la première fois (de nombreuses hémocultures précédentes avaient été négatives) on isole du sang un streptocoque alpha hémolytique. La température est alors à 40°, on perçoit un souffle systolique dans le troisième espace intercostal gauche (un cathétérisme cardiaque avait, quelques mois auparavant, permis le diagnostic de rétrécissement de l'infundibulum de l'artère pulmonaire).

Un traitement de 2.000.000 d'unités de pénicilline V, toutes les 4 heures pendant 6 semaines, amène la guérison qui a été cliniquement et biologiquement contrôlée pendant 3 mois.

Le cas n° 3 est celui d'une jeune fille qui fut atteinte d'une endocardite lente due à *Neisseria Sicca*. La rareté du germe fait de cette maladie une exception, c'est pourquoi nous ne l'étudierons pas.

Le cas n° 4 de Quinn et Coll. est celui d'un homme de 30 ans qui, trois mois après une cure chirurgicale de communication interauriculaire - faite sous le couvert d'une pénicillinothérapie poursuivie pendant 45 jours - fait un grand frisson avec fièvre à 39°8 et chez qui l'on isole un streptocoque alpha hémolytique sensible à 0,03 unités de pénicilline et deux jours plus tard, un staphylocoque blanc coagulase négatif, considéré comme non pathogène.

Un traitement de 12 millions de pénicilline V par jour, associé pendant 4 semaines à 1g de streptomycine et poursuivi pendant 6 semaines après l'apyrexie, amène une guérison.

Mais une rechute a lieu 15 jours après la sortie de l'hôpital et l'on isole alors à plusieurs reprises, le seul staphylocoque blanc qui avait été considéré au début comme non pathogène.

On institue alors un traitement par chloramphénicol, streptomycine, et érythromycine.

Ce dernier cas met en évidence la difficulté que l'on rencontre parfois dans l'estimation du pouvoir pathogène d'un germe et les erreurs thérapeutiques que cela peut entraîner, car dans ce cas, la pénicilline ne semblait pas indiquée.

Martin, Nichols et Heilmann (41) rapportent pour leur part, un cas d'endocardite à streptococcus mitis inhibé in vitro par 0,05 unité de pénicilline par cm³ chez un malade atteint d'insuffisance aortique.

Le traitement de un million d'unités de Pénicilline V toutes les quatre heures rend le sérum actif sur son germe jusqu'à la dilution du 1/32.

L'addition de Bénémid, si elle augmente les taux sanguins d'antibiotique, n'augmente pas le pouvoir bactéricide du sérum : ce qui peut faire l'adjonction de 1 g de streptomycine intramusculaire toutes les 12 heures.

On a ainsi pu obtenir la guérison après 15 jours de traitement. Nous n'entrerons pas dans la discussion de la durée du traitement d'une endocardite.

Ces observations ont montré la possibilité de traiter par la Pénicilline V des affections graves mais à germes sensibles : c'est sur ce sujet qu'ont principalement porté nos études.

B - Tolérance

Au cours des essais cliniques que nous venons de rapporter, quelques réactions d'intolérance ont été observées.

D'abord, des manifestations cutanées à type d'urticaire, comme on peut en voir au cours de la pénicillinothérapie parentérale par la Pénicilline G. Spitzzy

ite 2 cas sur 213, Linden et Hewitt, un cas sur 32. Il semble que des sujets sensibilisés à la pénicilline G ne le soient pas obligatoirement à la pénicilline V et celle-ci semble donner moins de réactions cutanées d'intolérance.

Quelques manifestations digestives à type de diarrhée très discrète, parfois des nausées qui cèdent souvent au simple régime. Dans 10 à 20% des cas (Spitzzy, 52) peut apparaître un enduit noirâtre sur la langue, des manifestations à type de stomatite. Il semble bien que ces accidents soient survenus chez des malades qui conservaient les comprimés de pénicilline V un certain temps dans leur bouche avant de les avaler, provoquant ainsi une destruction importante de la flore microbienne normale de leur cavité buccale. Ce type d'accident est facilement évitable et cède très rapidement à l'arrêt du traitement. Les enfants supportent le médicament aussi bien que les adultes; Kundratitz (52) cite même le cas d'un prématuré de 1000 g qui a parfaitement supporté 12.500 unités toutes les quatre heures.

RESULTATS PERSONNELS

Après l'étude de ces résultats encourageants obtenus dans divers pays, il nous a paru intéressant de contrôler, d'une part l'activité et l'inocuité des doses "normales", c'est-à-dire inférieures à 1,2 g. par jour, d'autre part d'étudier les possibilités d'utilisation de doses élevées, correspondant à 6 à 12 millions par jour.

Pour ce faire, nous avons traité deux séries de malades : des infections banales à coccis, des complications infectieuses des maladies éruptives avec des doses allant de 0,24 g. à 1,2 g. par jour; dix adultes, par ailleurs, ont reçu 1,8 g. à 7,2 g. par jour pendant 3 à 28 jours, et nous avons mesuré chez eux les taux sanguins obtenus après prise de 0,6 à 1,2 g. Nous avons étudié particulièrement deux cas d'endocardite lente et les problèmes bactériologiques et cliniques qu'ils ont posés.

- ESSAIS CLINIQUES DES DOSES NORMALES -

Depuis mars 1956, nous avons été amenés à traiter par la pénicilline V 2 rougeoles, les unes systématiquement chez des enfants jeunes ou en mauvais état

général, pour éviter les complications de surinfection. Nous n'avons, dans ces neuf cas, observé aucune complication.

Les autres cas représentent des complications. Dans trois cas, la fièvre n'avait pas baissé cinq jours après l'apparition de l'exanthème : l'administration de la pénicilline V à la dose de 0,24 à 0,35 g. par jour chez ces enfants de 2 ans, 4 ans et 5 ans, a ramené la température à 37° en 24 heures.

Deux angines tardives et une laryngite ont été guéries de façon spectaculaire. Quatre complications pulmonaires ont été jugulées également en 24 heures.

Nous avons traité aussi trois enfants de 20 mois, 4 ans et 8 ans qui ont présenté, soit en même temps que l'exanthème, soit quelques jours après sa disparition, un écoulement auriculaire purulent avec fièvre; l'administration de 0,48 g. de pénicilline V chez les deux plus grands, de 0,36 g. chez le plus petit a tari l'écoulement en quelques jours alors que la température revenait à 37° - 37°5 en 48 ou 72 heures.

Il est juste d'ajouter que des lavages d'oreille antiseptiques étaient en même temps pratiqués.

Au décours de sa rougeole, un impétigo du visage est survenu chez un enfant de 1 an; qui a disparu en quelques jours de traitement général par six fois 0,06 g. de pénicilline V par jour.

Dans tous ses cas, le traitement a été poursuivi pendant 4 à 6 jours, sauf chez un enfant de 20 mois (n° 12) qui a présenté après 48 heures de traitement une diarrhée légère : nous avons alors interrompu le traitement qui, d'ailleurs, était suffisant (il s'agissait d'une pneumonie secondaire), et un autre de 4 mois, (n° 13) qui a vomi après un jour de traitement.

Nous avons résumé ces observations et les suivantes dans les tableaux I et II ci-après.

-:-:-:-:-

T A B L E A U I

UTILISATION DE DOSES "NORMALES" CHEZ L'ENFANT

SEXE	AGE	DIAGNOSTIC CLINIQUE	TEMPERATURE		DOSE quotidienne	DUREE	ACCIDENTS
			Avant traitement	48 h. plus tard			
M	8 mois	Rougeole tt.systématique	39°2	37°5	0,06 g x 8	5 jours	
M	5ans 1/2	systématique	39°	37°	0,06 g x 8	3 "	
M	5 ans	" "	39°	37°5	0,06 g x 6	3 "	
M	2 ans	" "	37°8	37°1	0,06 g x 5	3 "	
F	5ans 1/2	" "	38°	37°5	0,06 g x 3	3 "	
M	12 ans	" "	38°7	37°	0,06 g x 8	5 "	
M	5 ans	Rougeole prolongée	38°2	36°8	0,06 g x 6	3 "	
F	4 ans	" "	38°	37°	0,06 g x 5	4 "	
M	1 an	" "	39°	37°3	0,06 g x 4	2 "	
M	9 ans	+Pneumonie second.	40°2	37°3	0,06 g x 8	5 "	
M	10 mois	" "	39°1	38°	0,06 g x 5	5 "	
M	1an1/2	" "	39°4	37°2	0,06 g x 5	3 "	diarrhée
M	4 mois	" "	39°5	38°	0,06 g x 5	1 "	vomissement
M	1an1/2	+Otite+Paracentèse				3 "	
M	8 ans	" sans Paracentèse	37°7	37°3	0,06 g x 8	5 "	
F	20 mois	" "	39°8	38°8	0,06 g x 6	6 "	
F	4ans1/2	" "	38°2	37°1	0,06 g x 8	4 "	
M	7 ans	+ Angine	37°4		0,06 g x 5	4 "	
F	7 ans	+ Laryngite second.	39°6	36°6	0,06 g x 6	3 "	
M	1 an	+ Impétigo	37°5	37°5	0,06 g x 6	5 "	
F	4 ans	Scarlatine	38°3	37°6	0,06 g x 6	5 "	
F	12 ans	"	38°6	37°6	0,06 g x 6	5 "	
M	11 ans	"	37°8	37°	0,06 g x 8	5 "	
M	7 ans	"	40°	37°5	0,06 g x 8	5 "	
M	5ans1/2	"	37°4		0,06 g x 8	5 "	
F	1 an	"	37°4		0,06 g x 8	5 "	
M	13 ans	"	38°	37°	0,06 g x 8	5 "	
F	15 ans	"	39°8	37°4	0,06 g x 10	5 "	
F	6 ans	"	38°4	37°3	0,06 g x 8	5 "	
M	6 ans	Angine	37°5			6 "	
M	3ans1/2	"	38°	37°	0,06 g x 6	6 "	
M	2ans	"	38°5	37°2	0,06 g x 8	2 "	
F	13 ans	Angine à Klebs-Löffler			0,06 g x 10	5 "	
F	4 ans	Otite + Paracentèse	39°5	37°	0,06 g x 6	4 "	
M	21 mois	" "	40°2	36°8	0,06 g x 6	3 "	
M	5 ans	Pneumonie	40°2	36°8	0,15 g x 8	4 "	
M	4ans1/2	Angine + Lambliase	38°8	37°2	0,6 g x 6	4 "	
M	12 ans	R.A.A.	38°	37°	0,06 g x 12	15 "	
F	5 mois	Varicelle+Impétigo			0,06 g x 10	4 "	

T A B L E A U I I

UTILISATION DE DOSES "NORMALES" CHEZ L'ADULTE.

°	SEXE	AGE	DIAGNOSTIC CLINIQUE	TEMPERATURE		DOSE quotidienne	DUREE	ACCIDENTS
				Avant trai- tement	48 H. plus tard			
	F	76ans	Pneumopathie	39°2	37°5	0,06 g x 20	2jours	Stomatite?
	M	71ans	"	38°5	37°4	0,06 g x 8	7jours	o
	F	69ans	"	38°	37°	0,06 g x 10	6jours	o
	F	18ans	Scarlatine	40°1	38°	0,06 g x 10	8jours	o
	F	36ans	"	38°	37°2	0,06 g x 8	4 jours	o
	F	68ans	"	38°	37°2	0,06 g x 10	4 jours	o
	F	18ans	Angine	38°4	37°	0,06 g x 10	4 jours	o

-:-:-:-:-

Dans douze scarlatines nous avons utilisé, au-dessous de 15 ans la dose de 0,48 g. par jour, au-dessus de 15 ans 0,60 g. par jour, systématiquement, comme nous avons coutume de le faire pendant les 3 ou 4 premiers jours de la maladie quand elle apparaît banale, normale, sans complication en particulier rénale : neuf cas d'enfants, trois d'adultes, ont été traités de cette façon et aucune complication n'est apparue.

Le douzième cas est celui d'une jeune fille de 18 ans, (tableau II, n° 43) qui est entrée dans le service avec une fièvre à 40°, une angine importante, des vomissements nombreux, des épistaxis et des métrorragies avec une éruption très intense, purpurique par endroit; elle présentait de plus une albuminurie; son traitement a été poursuivi pendant 8 jours, à la dose de 0,72 g. le premier jour, 0,60 g. les jours suivants; la température était à 37°3 le troisième jour et le reste de l'évolution fut favorable.

Nous n'attachons pas à ces peu nombreuses observations d'autre intérêt que celui de prouver que la pénicilline V est effectivement bien supportée, même par les enfants, et que dans quelques cas nets elle s'est montrée active. Sa valeur de prévention ne peut être jugée si rapidement.

Trois enfants de 2 à 4 ans ont subi une paracentèse du tympan pour otite purulente. Nous avons utilisé la pénicilline V comme "couverture" après l'intervention: les suites en furent favorables, tout étant rentré dans l'ordre en 24 heures. La pénicilline V (0,36 g. par jour) a été poursuivie cependant pendant trois jours.

Cinq angines érythémato-pultacées ont été guéries rapidement. L'une d'elles avait même guéri en une nuit après prise de deux fois 60 mg. de pénicilline V : il s'agissait d'une angine pour laquelle le laboratoire nous a répondu le lendemain matin : "présence de bacilles de Klebs-Löffler"... Nous avons alors complété le traitement par une sérothérapie de 30.000 unités de sérum, pour une jeune fille de 13 ans.

Un enfant avait une grosse angine rouge, avec 39°, et une diarrhée : nous lui avons administré, pendant 4 jours, six fois 0,06 g. par jour; alors que la diarrhée, traitée par l'alumine, se calmait, que l'angine était guérie, la coprologie nous a appris qu'il s'agissait d'une lambliaose et le traitement spécifique a été mis à l'oeuvre.

Les résultats que nous avons obtenus sur des pneumopathies sont sans doute plus intéressants : trois adultes de plus de 60 ans ont reçu 8 comprimés de 0,06 g. par jour pendant une semaine et ont vu simultanément leur état s'améliorer. Une femme de 76 ans qui présentait une fièvre à 39°2 plusieurs jours avec une dyspnée importante, une toux fréquente avec expectoration purulente, une langue sèche, un peu

se, a pris pendant 48 heures 20 comprimés à 0,06 g. par jour; à ce moment l'état de sa bouche et de sa langue ont été tels que nous avons arrêté la pénicilline V buccale. En effet, elle présentait une stomatite importante avec muqueuse rouge inflammatoire, très douloureuse, sa langue, complètement décapillée, se mouvait avec peine et l'alimentation était très difficile. Vu l'état antérieur de sa langue, (déjà un peu gonflée), nous ne saurions affirmer le rôle de la pénicilline V dans ce petit incident; cependant, après les auteurs qui ont observé des réactions de la muqueuse buccale, nous avons donc arrêté le traitement et les soins locaux ont amené la guérison de sa bouche en une semaine. D'autre part, sa fièvre étant tombée après 48 heures du traitement par la pénicilline V et les signes pulmonaires très améliorés, nous n'avons pas repris de traitement anti-infectieux; la guérison s'est maintenue. Le traitement par pénicilline avait donc été suffisant.

Très spectaculaire, émouvante même, fut la guérison d'un enfant de 3 ans qui nous fut amené un soir délirant, agité, avec une température à 40°2. Il souffrait depuis 24 heures d'une petite angine rouge avec adénopathie satellite disséminée; il présentait à son entrée un petit foyer pulmonaire droit que la radiologie nous a confirmé. Dans la nuit, il reçut quatre fois 0,15 g. de pénicilline V par la bouche. Le lendemain matin il avait 37°3, était calme, souriant dans son lit, de bon appétit; guéri. Nous avons continué cependant un traitement de 1,2 g. de pénicilline V chaque jour, pendant 4 jours, et la radiographie prise à ce moment nous a montré la disparition presque complète de l'image que le premier cliché avait révélée. Il s'agit là d'un de ces "miracles" thérapeutiques que la pénicilline peut faire dans la pneumonie franche à pneumocoque. La pénicilline V donne là les mêmes résultats que la pénicilline G.

Nous n'avons dans aucun de ces cas pratiqué le dosage des concentrations sanguines en pénicilline V. D'autres auteurs l'ont fait abondamment avant nous. Nous nous satisfaisait simplement pour nous d'avoir une idée de la tolérance chez nos malades de l'action dans les cas où nous aurions utilisé normalement la pénicilline G par la voie parentérale.

Le parallélisme clinique entre ces deux modes de pénicillinothérapie nous a semblé parfaitement régulier et pour des doses analogues sur la base de 0,060 g. (100.000 U. Nous avons toujours veillé à observer un rythme de prise assez rapproché : toutes les 3 heures ou toutes les 4 heures selon les doses utilisées, leur possibilité de fractionnement; chez les très petits enfants, le médicament a été absorbé avec facilité mêlé à un peu de lait, de jus de fruit, de bouillie, de purée ou autre aliment. Nous avons signalé plus haut le seul cas de diarrhée survenu au bout de 48 heures

chez un enfant de 18 mois recevant 0,30 g. par jour, diarrhée qui a cédé rapidement après l'arrêt du traitement qui, d'autre part, avait été suffisant.

- DE L'UTILISATION DES DOSES ÉLEVÉES -

Nous avons étudié les possibilités d'utilisation de doses élevées sous un esprit différent. Il s'agissait bien entendu de vérifier l'inocuité du médicament. Nous avons voulu aussi nous assurer de l'intérêt *in vivo* de ces quantités fortes. Nous avons dans plusieurs cas mesuré au laboratoire les concentrations sanguines obtenues. Enfin, à l'occasion de deux cas d'endocardite lente à streptocoques, nous avons pu étudier plus en détail les germes contre qui le traitement devait lutter, son comportement *in vitro* vis-à-vis des antibiotiques et du sérum du malade traité. L'étude clinique, et, dans un cas, anatomique, nous a placé devant des problèmes intéressants dont la solution reste en suspens et qui nous ont amené à faire des hypothèses fragiles plus qu'à apporter une réponse satisfaisante.

A- Les concentrations sanguines

Avant de faire l'étude clinique des deux premiers cas français de maladie d'Osler traités par la pénicilline V orale, il nous semble indispensable d'étudier les concentrations sanguines que l'on peut obtenir avec des doses élevées. C'est en effet les fortes concentrations que des auteurs ont obtenues qui ont autorisé l'essai thérapeutique en clinique humaine.

Nous avons vu dans la première partie de ce travail les problèmes biologiques que la pénicilline V a posés aux expérimentateurs : celui des unités à employer, la méthode des dosages biologiques (gamme de référence de concentrations connues, souche microbienne à utiliser), les inconnues enfin, parmi lesquelles l'inactivation de la pénicilline V en solution dans un sérum prend peut-être le premier rang. Pour pallier ces diverses causes d'erreurs, nous utilisons comme gamme de référence des solutions titrées de pénicilline V acide cristallisée en sérum humain et comme souche, un *Bacillus Brevis* dont la sensibilité se situe au-dessous de celle de *Staphylococcus aureus*, au-dessus de celle de *Bacillus subtilis*. Il est le plus commode lorsqu'on s'attend à trouver des taux élevés.

Le matériel est le suivant :

d'une part 40 cc. de gélose tamponnée à pH 6-6,4 ou 7-7,4 selon les besoins, dans laquelle nous mettons 1 cc. de suspension titrée de spores de *Bacillus brevis*. Après avoir fait fondre la gélose, nous la ramenons à 60° - 70°, température où elle

est encore liquide et où les spores de *Bacillus Brevis* résistent. C'est à ce moment que nous mélangeons exactement 1 cc. de suspension de spores avec la gélose. Nous la coulons ensuite en une seule fois, dans de grandes boîtes constituées par une plaque de verre formant le fond et quatre baguettes de verre que l'on place pour former les côtés en les fixant à l'aide de bandes adhésives cellulósiques, ce qui permet d'avoir une surface de gélose d'environ 20 cm. sur 20 cm. ensemencée en masse, et sur laquelle 30 disques peuvent être placés.

D'autre part, nous faisons des dilutions croissantes de pénicilline V acide cristallisée à 2,5 ~~mg.~~ par cc. - 1,25 ~~mg.~~ - 0,612 ~~mg.~~ - 0,30 ~~mg.~~ et 0,15 ~~mg.~~ par cc., dans un mélange de sérums humains qui a été au paravant décomplémenté une demi-heure à 56° et dilué au demi dans le tampon pH6 ou pH7 identique à celui qui sert à la fabrication de la gélose. Ces dilutions successives nous servent de références. Nous dosons ainsi la pénicilline V avec un standard de pénicilline V.

Les échantillons de sérum à doser sont dilués au demi dans la même solution tampon, et au quart dans le mélange de sérums qui supporte les solutions étalons de pénicilline. Toutes nos solutions sont donc en milieu sérum humain à 50 %, tamponné.

Pour porter les diverses solutions que nous allons étudier sur la gélose ensemencée, nous utilisons des disques de papier buvard dont la capacité d'imbibition représente exactement deux gouttes, soit 0,1 cc. de liquide aqueux. Au cours des manipulations, il est primordial de veiller à ce que les disques soient régulièrement imbibés, ni trop, ni incomplètement. Dans ce but, les disques sont pris en les piquant à l'aide d'une aiguille à disséquer, trempés dans la solution à étudier et à la sortie du tube, mis en contact avec les parois afin de leur faire perdre l'excès de liquide qu'ils pourraient entraîner; sur le bord du tube, de même, nous l'"essuyons" deux fois sans appuyer. Ils sont ensuite placés sur la gélose ensemencée selon une distribution quelconque à raison de trois disques par dilution de référence et trois par dilution d'échantillons de sérum à doser. La distribution au hasard sur la boîte a pour but d'éviter les erreurs qui pourraient être dues au manque d'homogénéité éventuel de l'ensemencement, ou à la proximité des parois. Les disques sont entre eux espacés suffisamment pour que les zones d'inhibition ne se recoupent pas, c'est-à-dire environ 4 cm. Nous plaçons également trois disques trempés dans le mélange de sérums humains normaux qui a servi à pratiquer les diverses dilutions de pénicilline et des échantillons afin de vérifier qu'il ne soit pas inhibiteur, ce qui rendrait difficile la lecture des résultats. La courbe étalon employée serait alors

celle d'un dosage précédent, et les seuls échantillons valables étant ceux qui ne contiennent pas de "sérum normal".

Après 18 heures d'étuve à 37°, la lecture est faite grâce à un appareil de lecture de microfilms modifié. Cet appareil permet de projeter sur un écran millimétré les zones d'inhibition formées et de les coter en chiffres correspondant à leur diamètre. Chaque dilution de solution étalon et de sérum à doser étant portée par trois disques, nous obtenons pour chacune trois chiffres dont nous prenons la moyenne. Dans les conditions de travail observées, si la mise en place des disques a été convenable, leur essorage rigoureux, nous obtenons des valeurs identiques ou très proches pour les trois disques porteurs d'une même solution.

A l'aide des chiffres obtenus avec chacune des 5 dilutions étalons utilisées nous traçons la courbe étalon. Chaque point de cette courbe est déterminé par une échelle logarithmique de concentration allant de 0,15 à 2,5 ~~mg.~~ par cc., et par une échelle arithmétique des diamètres d'inhibition observés. En portant les diamètres observés pour les échantillons à doser sur la courbe, nous obtenons facilement la concentration de pénicilline V dans le sérum en mg. par cc. La courbe étalon que l'on a est sensiblement une droite, il est donc loisible d'extrapoler mais des dosages comparatifs nous ont montré que si l'on s'attend à des fortes concentrations, il vaut mieux utiliser des concentrations plus fortes pour faire la gamme étalon.

C'est pour éviter ces causes d'erreur d'une part, pour contrôler nos résultats d'autre part, que nous faisons toujours deux dilutions des échantillons de sérum à doser.

Les résultats de nos dosages sont résumés dans le tableau III. Ils sont exprimés en microgrammes d'une part, en unités d'autre part (sur la base de 1675 U par mg.), afin de permettre la comparaison avec ceux obtenus par les autres auteurs. Nous y indiquons la dose quotidienne que nos malades ont reçue,

T A B L E A U 111

CONCENTRATIONS SANGUINES APRES PRISE DE 0,60 G DE PENICILLINE V PER OS

RESULTATS EN MG ET EN U PAR CM3

N°	TRAITEMENT QUOTIDIEN	DOSE	INTERVALLE DE LA DOSE PRECEDENTE	0	1 heure	2 h.	3 h.	4 h.
1	0,6 g x 5 observation 1	0,60 g	8 h.		2,5 4,17 U	1,6 2,67 U		
2	0,6 g x 5 Observation 1	0,60 g	8 h.		0,48 0,79 U	2 3,15 U		0,10 0,16 U
3	0,6 g	0			0,80 1,15 U	0,52 0,86 U		0,15 0,25 U
4	0,6	0			0,70 1,10 U	0,35 0,58 U		0
5	0,6 g x 3	0,30 g.	8 h.		0,98 1,50 U	0,52 0,86 U		0
6	0,6 g x 6 Observation 2	0,60 g.	4 h.	0	0,24 0,40 U	0,34 0,55 U		0,61 1 U
7	0,6 g x 6	0,60 g	4 h.	0,68	1,80 3 U	1,18 1,97 U		0,22 0,36 U
8	0,6 x 6 ob. 3 20. 12. 55.	0,60 g	4 h.		1,50 2,50 U	2,50 4,17 U	1,50 2,50 U	
9	1,2x6 ob. 3 20. 12. 55.	1,20 g.	4 h.		3,40 5,67 U	1,60 2,67 U		
10	1,2 x6 ob 3 20. 12. 55	1,20 g.	4 h.		4 6,66 U	2,60 4 U		1,60 2,67 U
11	1,2x 6 ob. 3 3.1.56	1,20 g.	4 h.		7,50 12,52 U	4,80 8,01 U		0,85 1,41 U
12	1,2x6 ob. 4 30. 1. 56	1,20 g.	4 h.		5,70 9,51 U	2,95 4,92 U		1,40 2,30 U
13	1,2 x6 ob. 4 10. 2. 56	1,20 g.	4 h.		2,80 4,67 U	2,40 4 U		3 5,01 U

la dernière dose après laquelle la mesure a été faite et l'intervalle qui l'a séparée de la précédente. Ce que nous appelons 0 représente la concentration retrouvée dans un échantillon de sérum prélevé aussitôt avant la prise du médicament. Les six dernières séries de résultats ont été obtenues chez nos deux endocardites : nous retrouverons ces chiffres plus loin.

De l'examen de ces résultats il ressort que les concentrations obtenues une heure après ingestion de 0,06 g. varient entre 0,24 et 2,5 ~~mg.~~ par cc., soit entre 0,40 U et 4,25 U par cc. Les différences sont explicables sans doute par le fait que certains malades ont pris un repas avant le médicament ou après celui-ci. Ces différences existent non seulement entre deux malades, mais encore chez un même malade à quelques jours d'intervalle (n° 1 et n° 2). La figure 1 représente la courbe moyenne que nous avons obtenue avec tous ces résultats.

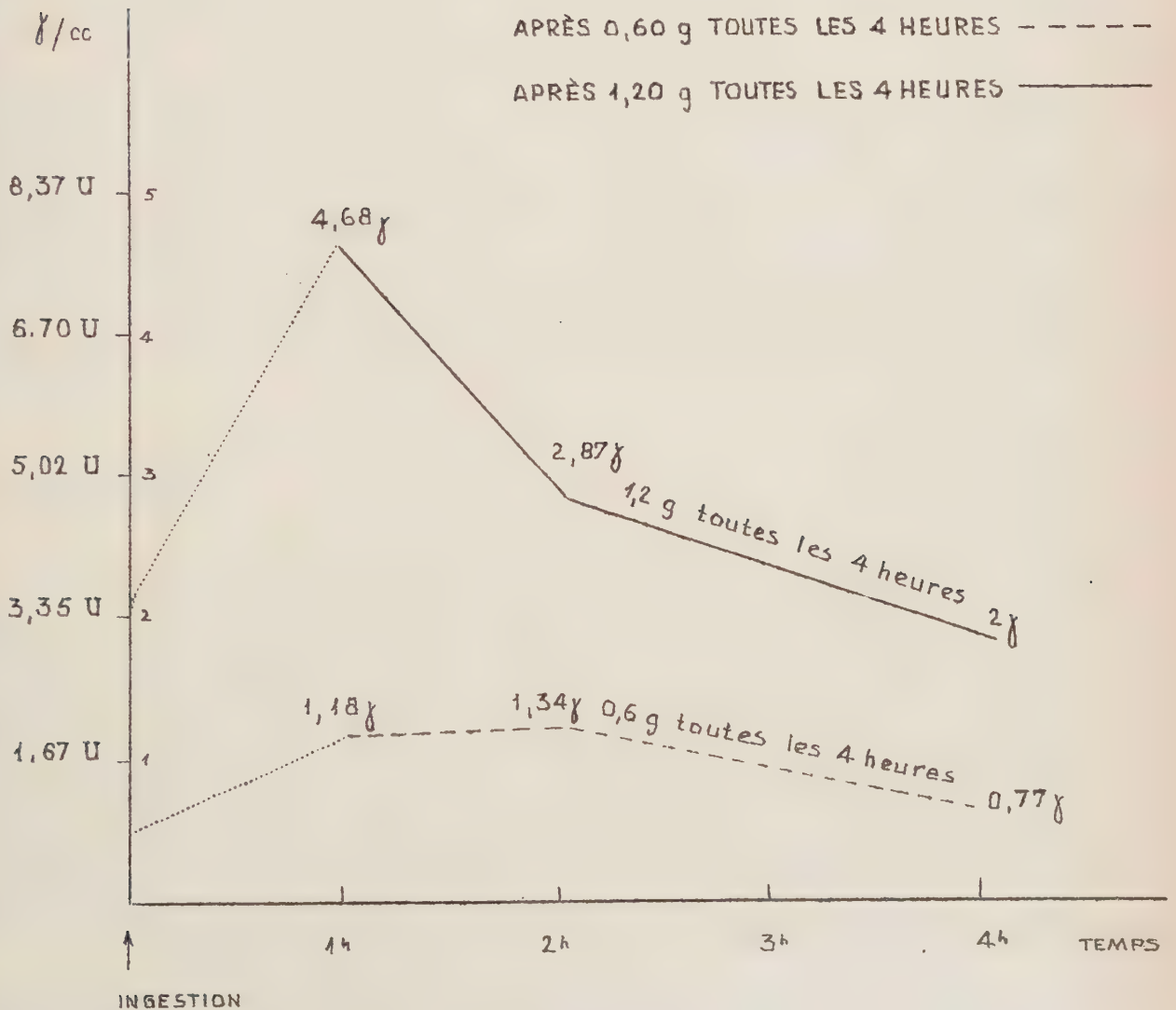
B .- Etude clinique de quelques cas

- Observation I.-

Madame B., 42 ans, femme de ménage, entre dans le service le 17 mars 1956 avec une température à 38°. Depuis quelques jours sont apparus au niveau de la face antéro-externe de sa jambe droite trois placards rouge douloureux, chacun ayant la taille d'une petite paume de main. Ils sont chauds, durs, douloureux à la palpation, leur bord assez régulier se relève en un bourrelet typique. Les ganglions inguinaux sont très discrètement augmentés de volume et sensibles. Il s'agit d'un érysipèle. Nous lui administrons chaque jour 5 comprimés de pénicilline V à 0,60 g., soit 3g. par 24 heures pendant sept jours. Les concentrations sanguines (tableau III, n° 1) montrent un taux satisfaisant de 2,5 ~~mg.~~ la première heure. Elle sort guérie, apyrétique après huit jours. Mais quinze jours plus tard, cette même malade nous revient; elle avait repris son travail quand est apparu un nouveau placard érysipélateux de la jambe droite, à la face postérieure cette fois : il est exactement identique à ceux que nous avons observés auparavant. La température rectale est à 37° - 37°5.

FIGURE I

CONCENTRATIONS SANGUINES MOYENNES



Nous reprenons la pénicilline V, à la dose de 6 fois par jour 0,60 g. en y ajoutant de la vitamine P. Après 12 jours nous arrêtons ce nouveau traitement. La guérison se maintient depuis. Cette observation avec rechute à longue échéance nous indique que dans cet érysipèle "subaigu", nous avons dû arrêter trop tôt le traitement et que les taux obtenus la première fois, qui sont à peu près les mêmes que ceux que nous avons retrouvés lors du deuxième séjour (tableau N° III, n°2), étaient sûrement bactériostatiques mais non peut-être bactéricides. Elle recevait cependant environ 6 millions par jour.

- Observation II. -

Monsieur C., âgé de 19 ans, est boucher et travaille dans des abattoirs. Il a abattu trois jours avant son entrée une trentaine de porcs atteints de Rouget. Il est porteur d'une plaque érysipéloïde de la main gauche. Nous le traitons par sérum anti-Rouget, Stovarsol, Pénicilline V 6 comprimés de 0,60 g. par jour pendant 9 jours. Guérison.

Les taux sanguins obtenus lorsque ce malade recevait six comprimés par jour avait été : après 1 heure, 0,24 mg., après 2 heures, 0,34 mg., après 4 heures, 0,61 mg. Vu la multiplicité des thérapeutiques employées concomitamment, nous ne pouvons affirmer le rôle de la pénicilline V dans la guérison, mais il est intéressant de noter que malgré les doses élevées, les concentrations sanguines chez ce jeune homme ont été relativement basses (les plus basses que nous ayons obtenues après 0,60 g. de pénicilline V), d'autre part le stovarsol n'a été poursuivi que cinq jours, il a été arrêté alors que la température était encore à 38° : il nous semble probable que la pénicilline a permis facilement de parfaire une guérison qui n'était pas alors évidente.

- Observation III. -

Monsieur B., âgé de 47 ans, représentant, entre dans le service le 30 novembre 1955 pour maladie d'Osler probable. Le début de ses troubles remonte à octobre 1955, marqué par asthénie anorexie, amaigrissement (il perd 5 kg en deux mois). Accusant un abcès dentaire, il fait arracher la dent coupable, ce qui ne change rien à son état qui reste stationnaire. A partir du début de novembre il prend sa température : 38° - 39°, mais n'arrête pas ses activités et son médecin l'adresse à l'hôpital de l'Institut Pasteur pour examens complémentaires. A l'entrée le malade est un peu dyspnéique, sa température est à 38°, son pouls à 90-100 assez régulier. L'auscultation du cœur révèle un souffle systolique de points assez léger, irradiant dans l'aisselle. La pression artérielle est de 12-7. De nombreux râles sous-crépitaux s'entendent dans les deux bases pulmonaires. Le foie est gros mais indolore, régulier, lisse. La rate est normale. Le malade urine peu mais il n'a pas d'œdème.

Dans les antécédents on note une pleurésie et une broncho-pneumonie dans l'enfance. Une crise de rhumatisme articulaire aigu ayant duré six mois à l'âge de 19 ans; la cardiopathie serait antérieure à cette crise.

Quelques jours avant son entrée il aurait présenté au niveau d'un doigt un oedème rouge douloureux qui a disparu sans traitement.

Pendant les trois premiers jours de son séjour à l'hôpital c'est-à-dire le 30 novembre 1955, le 1er et le 2 décembre 1955, nous pratiquons chaque jour une hémoculture (la fièvre est à 38°). Seule la première pousse : elle révèle un staphylocoque du type mitis, non hémolytique et légèrement verdissant ; l'étude de l'action bactériostatique des antibiotiques par la méthode des disques (diffusion en gélose) le montre sensible à la pénicilline, à la Streptomycine, au Chloramphénicol, à l'Auréomycine à la Terramycine, à la Tétracycline et à l'Erythromycine. La formule sanguine est : 4.260.000 hématies,

11.400 leucocytes dont

84% de polynucléaires neutrophiles. La vitesse de sédimentation est de 86 mm à la première heure. Dans le culot urinaire on trouve de nombreux leucocytes, parfois en amas, quelques hématies. L'uruculture est négative. L'urée est à 0,40 g. par litre.

L'étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques sur le germe montre que la pénicilline seule, au bout de six heures, et à la concentration de 1 unité par cc. laisse de l'ordre de 1% de survivant.

Nous instituons alors, le 7 décembre 1955 un traitement de 6 comprimés de pénicilline V à 0,60 g. par jour. La température reste à 38° ; six jours plus tard, le 13 décembre 1955, nous doublons alors la dose quotidienne de pénicilline V, d'autant que l'étude de la bactéricidie montre qu'une concentration de pénicilline de 10 unités par cc. ne laisse que 0,01 de survivant, alors que nous avons dans le sérum du malade au maximum 2,5 mg. par cc., soit environ 4,25 unités. Après cette modification de la thérapeutique nous voyons la température descendre progressivement; elle atteint 37° le 18 décembre. La vitesse de sédimentation est à 37 mm. en une heure le 22 décembre; la leucocytose à 9.200 dont 65 % de polynucléaires neutrophiles.

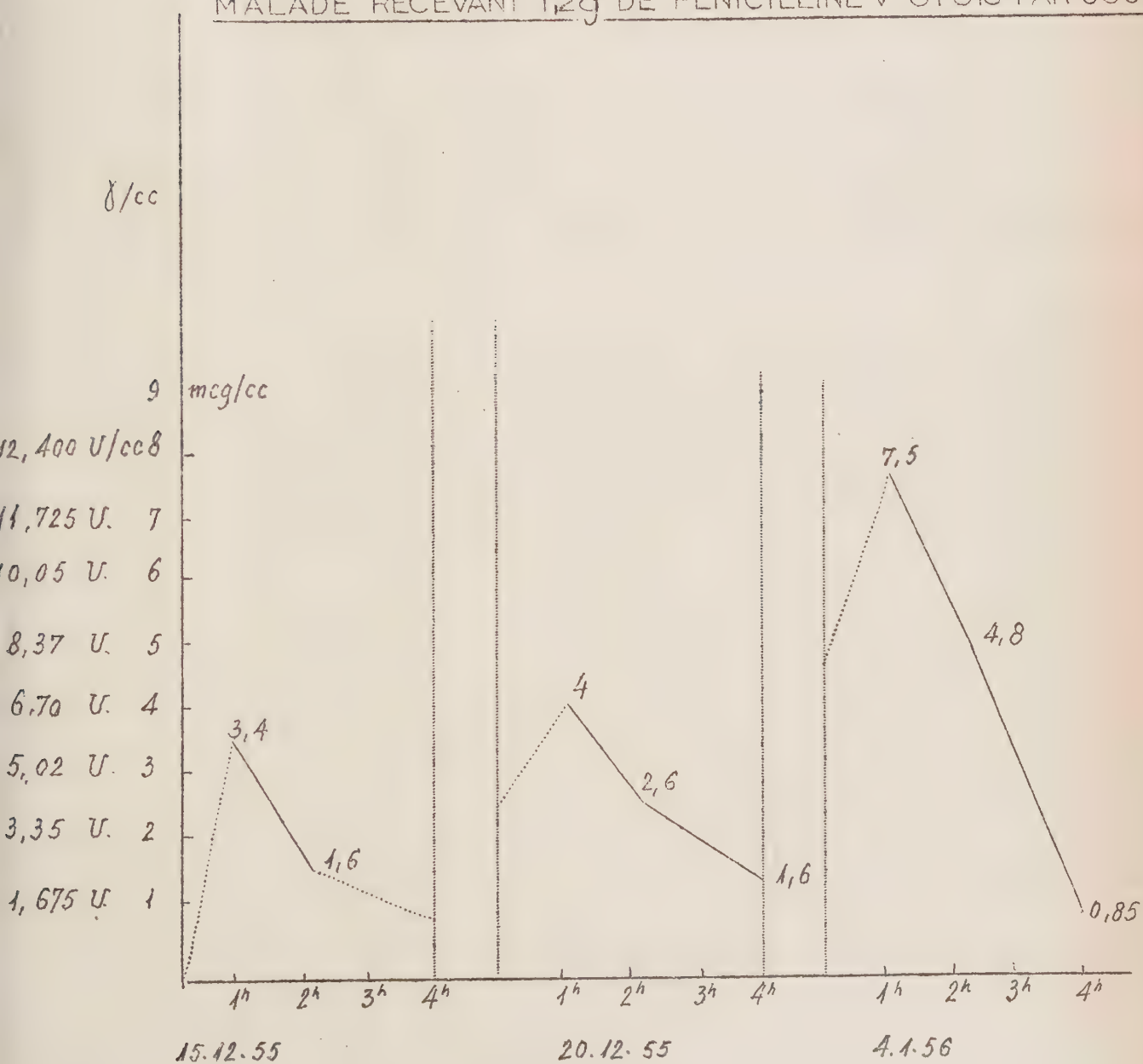
Nous avons, grâce à 12 comprimés de pénicilline V à 0,60 g. par 24 heures, obtenu le 15 décembre des concentrations de 3,4 mg. par cc. en 1 heure 1,6 mg. par cc. en 2 heures, et le 20 décembre, 4 mg. par cc. en 1 heure, 2,6 mg. par cc. en 2 heures, 1,6 mg. en 3 heures, c'est-à-dire que des taux de 7 unités environ sont atteints plusieurs fois par jour (fig.2).

Le traitement de 7.2 g. de pénicilline V par jour est continué jusqu'au 4 janvier 1956 date à laquelle le malade est pris brusquement de diplopie avec ptosis : le moteur oculaire commun droit est paralysé, le fond de l'oeil est normal. Il s'agit très vraisemblablement d'une embolie cérébrale. Les troubles régresseront d'ailleurs les jours suivants. Mais cet accident qui s'accompagne d'un clocher thermique à 39 ° nous fait modifier le traitement : la pénicilline G (10.000.000 d'unités par jour) à qui l'on ajoute 2 g. de streptomycine et la médication anticoagulante. Des hémocultures pratiquées à cette date (4 et 5 janvier 1956) furent négatives, la vitesse de sédimentation était à 57 mm. à la première heure.

FIGURE II

(OBSERVATION III)

MALADE RECEVANT 1,2g DE PÉNICILLINE V 6 FOIS PAR JOUR



...

Cette observation, bien que tronquée, est cependant intéressante à bien des égards. Tout d'abord remarquons que la pénicilline V isolée a pu faire tomber la fièvre, la leucocytose et la vitesse de sédimentation ; nous pensons que la pénicilline V nous aurait permis d'obtenir la guérison tout aussi bien que la pénicilline G a pu le faire. Nous lui aurions adjoint à la date du 5 janvier (date à laquelle la paricilline G a remplacé la pénicilline V) la streptomycine parce qu'un clocher fébrile s'était produit. Et cependant l'étude directe du pouvoir bactéricide du sérum vis-à-vis du germe in vitro nous montrait à ce moment une bactéricidie encore nette avec la dilution du sérum au 1/16. Mais nous considérons que cette étude in vitro ne peut donner une idée suffisamment exacte pour régler sur elle notre thérapeutique ; des arguments tirés d'autres expériences nous font donner à la clinique la préférence. Le tableau IV résume les pouvoirs bactéricides du sérum le 9 décembre, 22 décembre 1955 et 4 janvier 1956.

Le germe qui a été isolé chez ce malade nous a permis d'autre part de comparer in vitro l'action de la pénicilline V et de la pénicilline G en présence de bouillon d'une part, de sérum de cheval et de sérum humain d'autre part. Le tableau V exprime ces résultats. Nous n'avons pas mis en évidence une plus grande inhibition de la pénicilline V en présence de sérum. En effet les résultats sont les mêmes à une dilution près, différence qui, dans ce type de mesure, n'est pas significative (Dr. Y. Chabbert).

TABLEAU IV

Pouvoir inhibiteur du sérum (observation III)

vis-à-vis du germe infectant

- 9 décembre 1955 -

SÉRUM (dilution)	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{32}$	$\frac{1}{64}$	$\frac{1}{128}$	$\frac{1}{256}$
BACTERIOSTASE	-	-	-	-	+	+	+	+
BACTERICIDIE-sur-vivants en bouillon)	+	+	+	+	+	+	+	+

- 22 décembre 1955 -

SÉRUM (dilution)	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{32}$	$\frac{1}{64}$	$\frac{1}{128}$	$\frac{1}{256}$
BACTERIOSTASE	-	-	-	+	+	+	++	++
BACTERICIDIE (sur-vivants en bouillon)	-	+	+	+	+	+	+	+

- 4 janvier 1956 -

SÉRUM (dilution)	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{32}$	$\frac{1}{64}$	$\frac{1}{128}$	$\frac{1}{256}$
BACTERIOSTASE	-	-	-	-	+	+	+	+
BACTERICIDIE (sur-vivants en bouillon)	-	-	-	-	+	+	+	+

- TABLEAU V -

Action comparée de la Pénicilline V et de la Pénicilline G sur le
germe infectant (observation III)
(pourcentage des survivants)

<u>PENICILLINE V</u> <u>(mg / cc)</u>	0,50	0,25	0,12	0,6	0,3	0,15	0,07	0,03
en BOUILLON	0,1	10	10	10	10-100	100	100	100
en SERUM DE CHEVAL	0,01	0,01	0,1	0,1-1	0,1-1	1	1	10
en SERUM HUMAIN	0,01	0,01	0,01	0,1	0,1	10	10	100

<u>PENICILLINE</u> <u>G</u> <u>mg / cc</u>	0,50	0,25	0,12	0,6	0,03	0,015	0,007	0,003
en BOUILLON	0,1	0,1	1	10	10-100	100	100	100
en SERUM DE CHEVAL	0,01	0,01	0,01	0,1	0,1	1	10	10-100
en SERUM HUMAIN	0,01	0,01	0,01	0,01	0,1	0,1	10-100	100

Observation - IV

C'est notre deuxième endocardite lente traitée. Il s'agit d'un ingénieur 28 ans, qui a été adressé dans le Service du Docteur René Martin à l'hôpital de l'Institut Pasteur le 24 janvier 1956.

Les troubles remontent au début de novembre 1955, date à laquelle apparaît une asthénie relativement importante avec des sueurs, des myalgies, et la fièvre s'installe. Son médecin appelé, constate un double souffle de la base sans aucun autre signe clinique notable, qu'une certaine pâleur d'apparition récente. Le 10 novembre 1955 l'électrocardiogramme est sensiblement normal. Une électrophorèse montre une augmentation discrète des alpha 1 et alpha 2 globulines. Le fibrogène est à 5,05 g. par litre (n = 3 à 4 g.) ; la vitesse de sédimentation est de 26 mm. à la première heure, 54 mm. en deux heures, 78 mm. en quatre heures. La numération globulaire montre 3.460.000 hématies.

5.300 leucocytes

La formule suivante : 66 % de polynucléaires neutrophiles

1% d'éosinophile

1% de basophile

16 % de petits lymphocytes

10 % de grands lymphocytes

6 % de monocytes.

Il n'y a pas d'élément d'allure anormale, l'hémoglobine est à 63%, la valeur globulaire est de 91.

Le 21 novembre la fièvre est à 38°5 et, le malade ne recevant pas d'antibiotique, une hémoculture révèle un streptocoque alpha hémolytique. La vitesse de sédimentation est alors à 46 mm. la première heure.

La numération globulaire montre 4.000.000 d'hématies

7.600 leucocytes

et 78 % de polynucléaires neutrophiles.

Le malade reçoit alors du Chloramphénicol et de la Terramycine (doses précises) et en même temps de la Delta-cortisone (Cortancyl) 15 mg. puis 10 mg. par jour. Ce traitement est continué jusqu'au 17 décembre 1955 soit 4 semaines. Pendant ce temps la température reste irrégulière, au-dessous de 38°. Cependant, le 17 décembre, un clocher thermique à 40° s'était accompagné de frissons; il n'avait duré que quelques heures puis tout était rentré dans l'ordre sans qu'on ait modifié le traitement.

Le 18 décembre, lendemain de l'arrêt des antibiotiques, la fièvre reparaît brusquement à 40 ° 2. On reprend aussitôt les deux antibiotiques utilisés auparavant, non sans avoir pratiqué une nouvelle hémoculture qui est encore positive au streptocoque alpha hémolytique.

Le 20 décembre, de nouveaux examens sont pratiqués : vitesse de sédimentation à 26 mm. en une heure.

La numération globulaire : 4.350.000 hématies

8.100 leucocytes

et 82 % de polynucléaires neutrophiles.

Le 23 décembre on reçoit les résultats de l'hémoculture du 19 et le traitement est modifié, bien que la température soit à nouveau proche de 37°. Le malade reçoit du 23 au 27 décembre 1955 des Sulfamides (nous ne savons pas lesquels ni les doses employées) de l'Auréomycine et la Cortisone que l'on n'a pas interrompue et continuée (10 mg. par jour).

Le 27 décembre on ajoute 1G. d'Erythromycine, puis le 31 décembre on ôte la Cortisone et on élève la dose d'Erythromycine à 2 g. La température reste quelques jours aux environs de 37 ° puis devient plus irrégulière et s'élève jusqu'à 38,5 sans modifications de signes cliniques. A la reprise de la Delta-Cortisone le 4 janvier 1956 répond une baisse thermique incomplète.

C'est alors que le malade est admis à l'Hôpital de l'Institut Pasteur où nous voyons le 24 janvier 1956.

C'est un jeune homme de constitution robuste, dont l'aspect général est satisfaisant malgré un certain degré de pâleur. La température est aux environs de 37,5. A l'auscultation du cœur on note : à la pointe un souffle télédiastolique assez intense et un souffle systolique qui irradie vers l'aisselle, à la base un double souffle; le choc de la pointe semble abaissé. Le rythme cardiaque est régulier à 90 pulsations par minute, le pouls est bien frappé. La pression artérielle de 14-4 marque une fuite diastolique. L'auscultation pulmonaire ne révèle rien d'anormal. L'examen de l'abdomen permet facilement de palper une grosse rate non déformée, indolore, qui borde le rebord costal de deux travers de doigts. Le foie est cliniquement normal.

Les doigts ne présentent aucune déformation d'aucune sorte, la peau ne présente aucun élément anormal. L'examen neurologique est négatif. L'interrogatoire ne révèle aucune affection notable; en particulier pas de crise de Rhumatisme Articulaire Aigu. Mais, à l'âge de 13 ans à l'occasion d'un examen, peut-être au cours d'une angine de gorge banale dont le malade ne se souvient pas avec précision, on aurait découvert un souffle à l'auscultation du cœur.

En résumé, il s'agit d'un malade jeune porteur depuis deux mois au moins d'une endocardite à streptocoque greffée sur une cardiopathie valvulaire probablement complexe et qui a été traité déjà sans succès par divers antibiotiques qui ont été choisis sans l'aide du laboratoire.

Dès l'hospitalisation, le traitement est complètement suspendu et trois hémocultures sont pratiquées les 24, 26 et 27 janvier 1956, alors que la température est à 38°-39°. Toutes sont positives et révèlent un streptocoque alpha hémolytique, que l'identification dans le laboratoire des streptocoques de l'Institut Pasteur (Dr. C. Wahl) révélera être un streptocoque bovis du groupe D, c'est-à-dire très proche des entérocoques.

D'après les résultats donnés par l'étude du germe au laboratoire - études que nous exposerons plus loin en détail - le traitement est entrepris : Pénicilline V 1,2 g. six fois par jour, per os, et streptomycine 1,50 g. en deux injections intra-musculaires quotidiennes. La fièvre qui s'était élevée, irrégulière jusqu'à 40° lors de l'arrêt thérapeutique, baisse immédiatement aux alentours de 37°. Le malade se sent parfaitement bien et supporte le traitement pendant 14 jours sans aucune difficulté.

Le 14 février brutalement, apparaît dans la soirée une douleur extrêmement violente et l'hypochondre droit, localisée.

Elle s'accompagne de nausées et même d'efforts de vomissements qui restent sans effet. Le fasciès est angoissé. La palpation trouve une défense nette tout l'étage sus-ombilical de l'abdomen, défense douloureuse derrière laquelle, à droite, on peut accrocher le bord inférieur du foie qui déborde franchement de 2 ou 3 cm. le rebord costal et est exquisement douloureux.

Le pouls est cependant à 112, bien frappé; la température à 37°4, bruits du coeur ne sont pas modifiés. Les calmants habituels restent sans effet : morphine, anti-spasmodiques, anti-algiques. Vue l'intolérance gastrique, la pénicilline est suspendue. Dans la matinée du lendemain les douleurs ont disparues. On décide d'emplacer la pénicilline V buccale par 10.000.000 de pénicilline G (sel de sodium) en perfusion intra-veineuse.

Vers 17 heures ce même jour des douleurs abdominales atroces paraissent, mais dans l'hypochondre gauche cette fois. L'examen note une défense rigide à celle de la veille mais le point exquisement douloureux s'est très nettement déplacé vers la gauche. La fièvre est à 38°9. La spasmalgine permet au malade de dormir pendant une partie de la nuit. Mais ensuite la douleur réapparaît, un peu moins intense cependant. Dans la matinée du lendemain la fièvre est à 39°5 et il survient assez brutalement une gêne respiratoire importante avec cyanose. Le pouls est petit et devient irrégulier, bientôt incomptable. La tension artérielle est à 15-6. Les médicaments, divers toni-cardiaques et la morphine restent sans effet. Le malade décède quelques heures plus tard. L'examen anatomique fait le lendemain montre : le coeur est de volume sensiblement normal, un peu mou, les orifices auriculo-ventriculaires ne semblent pas rétrécis, les valvules en sont normales. Les sigmoïdes aortiques, par contre sont irrégulières, indurées, nodulées. L'aorte semble normale, sa paroi cependant un peu congestive; à son contact de nombreux ganglions hypertrophiés. Les poumons sont très congestionnés, surtout vers les bases (C.A.P. ?). Le foie est lisse, mais congestionné, augmenté de volume (2.400 g.). La rate grosse (750g.), irrégulière avec des nodules qui pourraient être infarctes et d'autres cicatricielles. Le pancréas est presque totalement détruit, hémorragique (la mort remonte seulement à 24 heures). Les intestins digestifs sont normales, en particulier la muqueuse gastrique est d'aspect complètement normal. Les reins semblent normaux, ils sont réguliers, la corticale est d'aspect normal.

L'examen histologique dont voici le résumé note :

Coeur : congestion importante avec altérations dégénératives de la cellule sans nécrose. Le parenchyme ne forme plus qu'une mince enveloppe contolobulaire et périlobulaire.

Pancréas : nécrose presque totale de tout le parenchyme exocrine et endocrine, lésion débordante sur le duodénum adjacent.

Poumons : nombreuses vastes plages de nécrose oedémateuse et fibrinoïde riche en polymorphes altérés.

Intestins : tubulite nécrosante, pas d'abcès.

Artères : dilatation des vasa-vasorum.

Ganglion para-aortique : hyperplasie réticulaire.

Pleumon : alvéolite catarrhale et congestion passive importante.

Myocarde : épaississement de l'endocarde avec petits nodules lympho-histiocytaires avec quelques cellules géantes, infiltration sous-endocardique lympho-plasmocytaire modérée. Les bandes myocardiques voisines montrent des lésions fibrillaires dégénératives avec beaucoup d'oedème interstitiel. Valvule aortique : épaississement fibreux avec exsudat purulent et purulent de toute la surface près du bord libre. Dans la fibrine des amas de bactéries Gram + et gram - en partie lysés et qui sont difficiles à distinguer. On n'a pas pu en faire la culture.

En résumé : endocardite avec myocardite, néphrite épithéliale, éatite nécrasante; nécrose insulaire de la rate, stase pulmonaire et hépatique.
et abcès dans les viscères (compte-rendu du Docteur Levaditi).

En résumé la mort semble avoir été due à une défaillance
aque aigüe, et l'on a pu noter des dégâts anatomiques d'origine infectieuse
veau de la rate et du foie, des zones de nécrose qui pourraient être consécutives
s embolies septiques peut-être anciennes.

Le problème principal qui se pose à nous est de savoir si ce malade
de son infection ou non.

Nous avons vu que le germe isolé des trois hémocultures était
Streptocoque. L'étude de l'action bactériostatique des antibiotiques l'a montré
sible à la Pénicilline, sensibilité limite à la Streptomycine, sensible à l'Auréo-
no, à la Terramycine, mais résistant à l'Erythromycine. Dès ce résultat, il
raît qu'il s'agit là d'une infection dont le traitement ne sera pas très facile -
us en passant la sensibilité à la pénicilline qui s'oppose à la résistance à
rthromycine - Le pouvoir bactéricide est résumé par le tableau VI.

Nous y relevons que la Pénicilline V isolée est peu active,
enicilline G laisse après 18 heures de contact 0,1 % de survivants, différence
ne nous semble pas obligatoirement significative, d'autant plus que les résultats
nous avions après 6 heures de contact étaient les même pour la Pénicilline V et
la Pénicilline G aux mêmes concentrations.

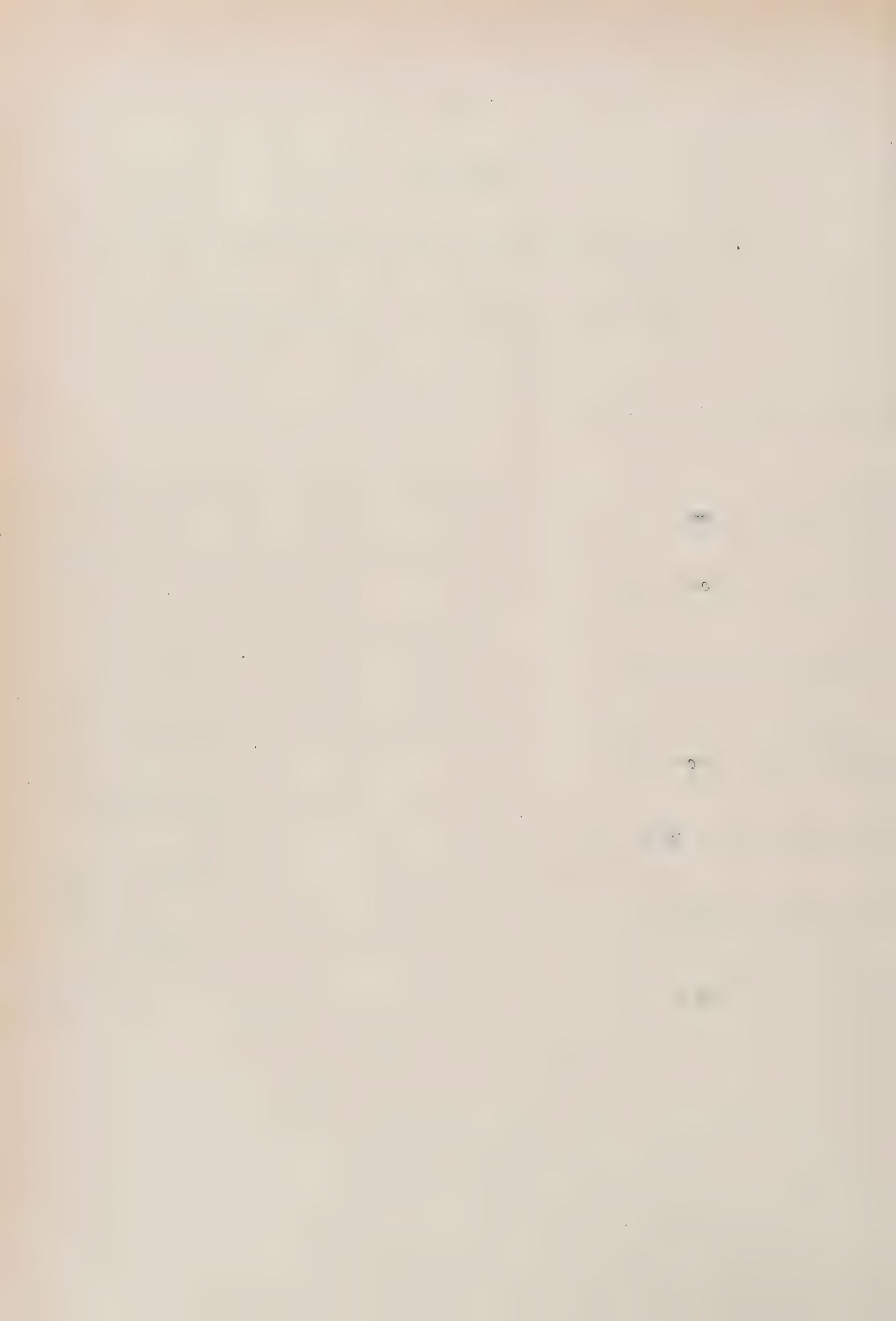
TABIEAU VI

Germe étudié : streptococcus bovis, groupe D, (obs. IV)

ACTION BACTERICIDE DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

Pourcentage des survivants après 6 h. et après 18 h. de contact

	P	S	C	T	E	
Pénicilline V, 5 mg / cm ³	1-10	0,01	10	10	10	6 h.
	1	0,01	10	10	1	18 h.
Pénicilline V, 1 mg / cm ³	10	0,01	10	10	10	6h.
	1	0,01	10	10	1	18h.
Pénicilline G, 1 UO / cm ³	10	0,01	10	10	10	6h.
	0,1	0,01	10	10	0,01	18 h.
Streptomycine, 10 mg / cm ³		10	0,1	0,1	100	6 h.
		10	0,01	0,01	0,01	18 h.
Chloramphénicol, 15 mg / cm ³			1-10	10	10	6 h.
			1	1	10	18 h.
Tétracycline, 3 mg / cm ³				10	10	6 h.
				10-100	100	18 h.
Erythromycine, 3 mg / cm ³					100	6 h.
					100	18 h.



L'association d'une Pénicilline avec la Streptomycine a une action satisfaisante alors que la Streptomycine seule laisse 10% de survivants, c'est-à-dire qu'elle serait inutilisable si on ne l'associait pas. Il est également intéressant de noter que la bactéricidie ne varie pas obligatoirement de façon significative si l'on quintuple la concentration d'un antibiotique.

C'est d'après ces résultats que nous avons traité notre malade, et nous avons obtenu chez lui avec le 1,2 g. de Pénicilline V toutes les 4 heures, soit 7,2 g. par jour, des taux de Pénicilline de 5,7 mg. en une heure 2,95 mg. en deux heures, 1,4 mg. en quatre heures, le 30 janvier; 2,8 mg. en une heure, 2,4 mg. en deux heures, 3 mg. en quatre heures, le 10 février (fig. 3).

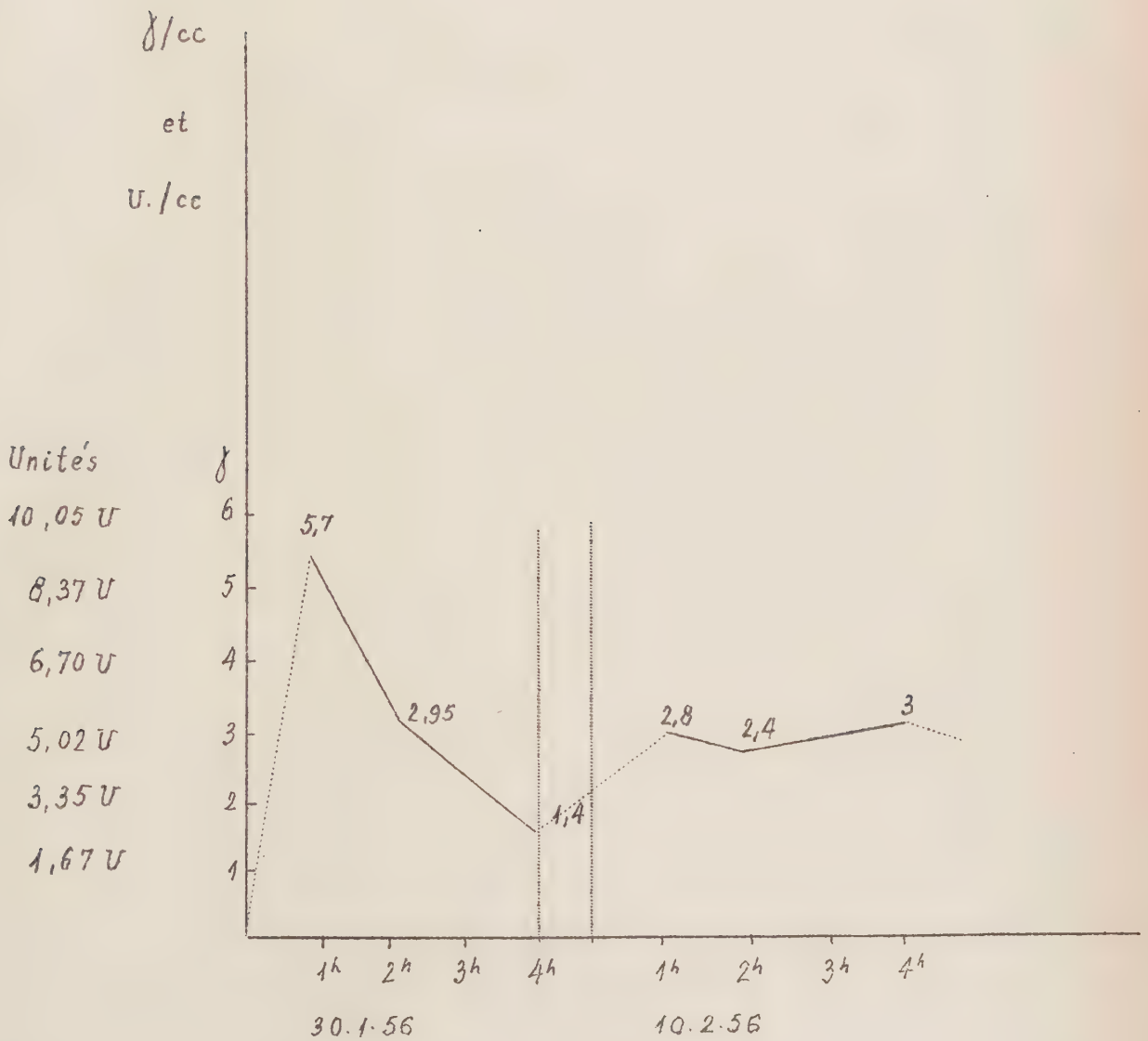
Les concentrations étaient alors plus basses mais aussi plus régulières, et avec ses quelques 4,5 UO de pénicilline par cc., nettement au-dessus de ce qui était in-vitro nécessaire. Mais, comme Hamburger (26) l'a montré, il n'y a pas de différence significative in vitro, entre les sensibilités des germes retrouvés chez les malades qui ont guéri et chez ceux qui ont rechuté.

Le pouvoir bactéricide du sérum était net jusqu'au 1/16 à la date du 1er février. (tableau VII). Le 10 février, il avait baissé au 1/2 en même temps que les concentrations sanguines baissaient pour des raisons qui nous échappent mais parmi lesquelles les lésions histologiques rénales ont peut-être leur part. Ce parallélisme de la baisse des concentrations sanguines et de la baisse du pouvoir bactéricide du sérum sur le germe infectant montre la nécessité d'avoir des concentrations maxima élevées, même si ces fortes concentrations sont peu soutenues. De même, cela nous montre que si l'on obtient des concentrations sériques supérieures à celles qui semblent suffisantes par l'étude du pouvoir bactéricide vis-à-vis du germe in vitro, elles ne sont pas toujours efficaces, et cependant, nous avons avec le germe de ce malade fait les mêmes études qu'avec celui que nous avons isolé de l'observation III (cf tableau V).

Nous n'avons pas noté une inhibition particulière de la Pénicilline V par le sérum.

FIGURE III

(OBSERVATION IV)



- TABIEAU VII -

Pouvoir bactéricide du sérum (observation IV)

vis-a-vis du germe infectant

- 1er février 1956 -

SERUM (dilution)	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{32}$	$\frac{1}{64}$	$\frac{1}{128}$	$\frac{1}{256}$
BACTERIOSTASE	0	0	0	0	+	+	+	+
BACTERICIDIE	0	0	0	0	+	+	+	+

- 10 Février 1956 -

SERUM (dilution)	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{32}$	$\frac{1}{64}$	$\frac{1}{128}$	$\frac{1}{256}$
BACTERIOSTASE	0	0	0	0	+	+	+	+
BACTERICIDIE	0	+	+	++	++	++	++	++

+ indique que le nombre des germes est supérieur à l'inoculum
 0 indique que les germes ont disparu.

L'étude histologique nous a montré la présence de germes dans les lésions valvulaires. Les cultures n'en ont pas été possibles. Nous ne pouvons donc pas savoir si ces germes étaient vivants. Et cependant les lésions des autres organes montrent des lésions peut-être récentes d'origine microbienne possible. Or, notre malade est décédé après des phénomènes brutaux, alors qu'il semblait en voie de guérison du point de vue infectieux et peut-être en était-il ainsi.

Quoi qu'il en soit, nous avons noté plus haut que le germe semblait difficile à atteindre par les antibiotiques. En effet, sensible à l'Auréomycine et à la Terramycine, il avait été attaqué sans succès avec ces deux antibiotiques. L'association de Pénicilline et de Streptomycine pouvait-elle nous donner beaucoup plus d'espoir ? (Ce germe est bactériologiquement très proche de l'entérocoque).

Cet échec nous semble être beaucoup plus un échec de l'antibiothérapie dans son ensemble qu'un échec de la Pénicilline V.

Les concentrations sanguines obtenues n'ont pas été très élevées mais elles étaient cependant au-dessus de celles qui semblaient suffisantes. D'autre part, nous avons vu que l'augmentation des concentrations en antibiotiques ne semble pas augmenter dans des proportions parallèles le pouvoir bactéricide. Enfin, les accidents terminaux semblent être des accidents de type embolique et cardiaque, plutôt que des accidents infectieux. Mais ceci n'est pas une certitude et ne saurait emporter la conviction.

Nous avons eu là un échec, et nous le considérons comme un échec du traitement anti-infectieux. Celui que nous avons fait cependant ne nous semble pas être directement en cause. Dans les "mauvais cas", et le nôtre en était bactériologiquement un, les traitements les plus modernes et les plus "scientifiques" restent encore bien souvent inefficaces.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

... /

- C O N C L U S I O N S -

Nous rappelons les propriétés de la Pénicilline V qui sont les raisons de son utilisation par la voie buccale. Essentiellement sa résistance dans les milieux acides qui lui permet d'arriver intacte dans l'intestin où elle est rapidement absorbée. Son métabolisme dans l'organisme qui serait un peu différent de celui de la pénicilline G. Son activité antibiotique in vitro qui semble proche de celle de la pénicilline G (elle agit contre les mêmes germes) mais est quantitativement différente, et cette différence varie selon les germes considérés. Il est donc impossible de titrer la pénicilline V avec référence à la pénicilline G. Les unités Oxford deviennent inutilisables, c'est pourquoi nous proposons le titrage de la pénicilline V en poids.

De nombreux auteurs ont été pleinement satisfaits de la tolérance, des taux humoraux obtenus, de l'efficacité, tant chez l'enfant que chez l'adulte.

Dans notre travail, nous avons utilisé deux dosages différents. D'une part, les comprimés du commerce dosés à 0,06 g (*) de pénicilline V acide par comprimé (soit environ 100 000 unités Oxford si l'on admettait une égalité d'action de la Pénicilline V et de la Pénicilline G) : dans 46 cas d'infections de l'adulte et de l'enfant (angines banales, scarlatines, complications infectieuses de la rougeole, pneumopathies diverses, "couverture" à l'occasion de paracentèses du tympan, etc...) la tolérance nous a semblé parfaite, l'efficacité identique à celle de la pénicilline G à doses correspondantes.

D'autre part, des comprimés hors commerce titrés à 0,60 g de Pénicilline V acide par comprimé, utilisés à la dose de 3 à 12 par jour (soit au moins 3 à 12 millions d'unités quotidiens).

Nous pouvons en conclure :

1° - La tolérance a été parfaite : aucun accident digestif notable sur nos 10 cas, aucune des manifestations cutanées qui accompagnent parfois la pénicilline G parentérale.

(*) Oracilline THERAPLIX

.../

2° - Les concentrations sanguines obtenues sont satisfaisantes : après ingestion de 1,2 g. on peut atteindre la concentration sanguine de 7,5 mg. par cc.

3° - Ces hautes concentrations semblent pourtant à la limite inférieure du niveau (10 UO) nécessaire pour atteindre les souches limites ou productrices de pénicillinase. Des doses plus élevées seraient probablement utilisables.

4° - Les concentrations élevées ne semblent pas être longtemps soutenues, d'où la nécessité des prises rapprochées toutes les quatre heures. Et il est possible que l'administration simultanée de médicaments susceptibles de ralentir l'excrétion rénale (Bénémid par exemple) ait ici sa place.

5° - Les variations individuelles sont importantes.

6° - Aux cours des deux endocardites lentes que nous avons traitées des accidents circulatoires sont survenus et nous avons modifié le traitement. Nous ne pensons pas néanmoins qu'il soit en cause dans les embolies observées.

Nous estimons donc que le Pénicilline V qui libère des injections intramusculaires, mérite de prendre une place de choix parmi les traitements antibiotiques, car elle semble infiniment mieux supportée que la plupart des autres antibiotiques par voie buccale et aussi active que la pénicilline parentérale. Au cours des endocardites malignes lentes même, qui nécessitent une antibiothérapie massive, la pénicilline V nous semble utilisable à condition de ne pas hésiter devant des doses très élevées (supérieures même à celles que nous avons employées) qui doivent permettre d'atteindre et de maintenir les concentrations thérapeutiques efficaces.

Vu : le Président

Jean CATHALA, Professeur

Vu : le Moyen

Léon BINET

Vu : le Recteur

J. SARRAILH

- BIBLIOGRAPHIE -

- "PANEL" - Au sujet de la Pénicilline V - Antibiotics annual - p.950 - 1955-1956.
- bis - ANDERSON (R.C.), IEE (C.C.), WORTH (H.M.) & CHEN (K.K.) - Pharmacologic and toxicologic studies with P.V. - Antibiotics annuals - p. 540 1955 - 1956.
- BAKER & PILKINGTON - Le Pénémide dans le traitement de l'endocardite à streptocoque - Lancet - 2 - N° 17 - 5 juillet 1952.
- BEHRENS (O.K.), CORSE (J.), EDWARD (J.P.), GARRISON (L.), JONES (R.G.) & SOPER (Q.) - Biosynthesis of Pénicillin : IV. New crystallin biosynthetic Penicillin - J. Biol. Chem. - 175 - 793 - 1948 .
- BEHRENS (O.K.) & KINGKADE (M.J.) - Biosynthesis of Pénicillin : VIII. Studies with New Biosynthetic Penicillin on Penicillin Resistance - J. Biol. Chem. - 176 - 1 047 - 1948.
- BOGER (P.W.), BEATTY (J.O.), PITTS (F.W.) & FLIPPIN (H.F.) Influence d'un nouveau dérivé de l'acide benzoïque sur le métabolisme du P.A.S. et de la Pénicilline - An. of Intern. Med. - 33 - 18 juillet 1950.
- BOGER (P.W.) - Nordisk Medicin - 51 - N° 25 - 840 - 18 juin 1954.
- BOWERBANK (A.G.) - Phénoxyméthyl Pénicillin - Brit. Med. J. 2 - N° 4 946 - 1 028 - 22 octobre 1955.
- BRANDL (E.), GIOVANNINI (M.) & MARGREITER (H.) - Untersuchungen über das säurestabile, oral wirksame Phénoxyméthylpenicillin (Penicillin V) - Wiener Med. Wochenschrift - 33-34 - 602 - 1953.
- BRANDL (E.) & MARGREITER (H.) - Ein säurestabiles biosynthetisches Penicillin - Oster.Chem.Zeitung - 55 11 - 1954.
- New oral Penicillin - British Medical Journal - 1 N° 4 961 - 282 - 4 février 1956.
- BRUNNER (R.) - Aciditätsprobleme bei der Penicillinerzeugung - Oster.Chem. Zeitung - 54 - 138 - 1953.
- BRUNNER (R.) - Die Biologische Testung des Pen.V. - Scientia Pharmaceutica 22 - 151 - 1954.
- BRUNDSON (F.V.) & GOULDING (R.) - Le Bénémidé dans le traitement des endocardites streptococciques - Lancet - 2 - N° 726 - 197 - 26 juillet 1952.
- BUNN - Absorption and chemical use of Penicillin preparations given in large oral doses - J.A.M.A. - 144 - 1 540 - 30 décembre 1950.

- 15 - DIDDING (N.A.) & FRISK (A.R.) - Some properties of Phenoxymethylpenicillin
Antibiotics annual - p. 529 - 1955-1956.
- 16 - DOUTHWAITE (H.H.) - Le Bénémide dans le traitement de l'endocardite
streptococcique - Lancet - 2 - N° 6724 - 93- 12 juillet 1952.
- 17 - DOVE (W.L.) - Expérience avec la Pénicilline V - Brit. Med. J. - 2
1 090 - 1955.
- 18 - DUCHESNAY (G.) - La Pénicilline par voie buccale. Récentes acquisitions
Le Guide du Praticien - 7 - N° 6 - Juin 1955.
- 19 - EICHELTER - Rapport sur l'Ospen en chirurgie - Symposium de Vienne sur
la Pénicilline V - 11 janvier 1954 - In : Wiener. Med. Wochens-
chrift - 47 - 900 - 1953.
- 20 - ELIAS (W.) & MERRION (H.S.) - Some Observation on P. V. - Antibiotics
annual - p. 512 - 1955-1956.
- 21 - FINLAND (M.) - Treatment of Bacterial Endocarditis - New. England J. of
Med. - 250 - 419 - 1954.
- 22 - FLOREY & Collaborateurs - Antibiotics - Oxford Univ. Press. - 1949.
- 23 - GIOVANNINI (M.) - Vergleichende Untersuchungen von Pen. G und Pen. V
nach oraler Verabreichung - Wien. Med. Wochenschrift - 104 -
910 - 13 novembre 1954.
- 24 - GIOVANNINI (M.) - Pharmacologie de la Pénicilline V - Compte-rendu
Symposium de Vienne - 11 janvier 1954.
- 25 - GLASSMAN (J.M.), BECKFIELD (W.J.) & collaborateurs - Toxicological
properties of P. V. and D. B. E. D. - Antibiotics annual -
p. 534 - 1955-1956.
- 26 - HAMBURGER (M.) & CARLTON (J.) - Endocardite bactérienne. Identité des taux
bactéricides de pénicilline pour des streptocoques isolés chez
les malades ayant présenté une rechute - J. Lab. Clin. Med. -
46 - 41 - 1955.
- 27 - HART (F.D.) & Collaborateurs - Penicillin V - Brit. Med. J. - N° 4 965 -
496 - 3 Mars.
- 28 - HAUSMANN (E.) & ZICHINSKY (H.) - Erfahrung mit Oспен ein neuartiges
oralpenicillin in Kindesalter - Wien - Med. Wochenschrift -
103 - N°39 - 725 - 26 septembre. 1953.
- 29 - HEATLEY - Comparative Serum concentration and Excretion Experiments with
Benzylpenicillin (G.) and Phenoxymethylpenicillin (V) on a
single Subject - Antib. Med. - 2 - N° 1 - 33 - Janvier 1956.

- 30 - HELLSTROM (N.A.) - Développement des pénicillines destinées à l'application par voie buccale - Symposium de Vienne - 11 janvier 1954.
- 31 - HURIEZ (C.), DESMONS (P.), BAELDEN (J.) & PEICE (P.H.) - Etude du taux de pénicilline dans le sang après administration de pénicilline V acide par voie orale - Soc. Fr. Derm. et Syph. - 12 janvier 1956.
- 32 - JONES (F.) & FINLAND (M.) - Concentrations sanguines de Pénicilline G et de Pénicilline V après administration orale - New. England J. of Med. - 253 - N° 18 - 754 - 3 novembre 1955.
- 33 - KYLIN (O.) Einige bacteriologische Studien über dem Phenoxymethylpenicillin - Svenska Läkartidningen - 52 - 464 - 1955 .
- 34 - LAUDA - Efficacité de la Pénicilline V - Symposium de Vienne - 11 janvier 1954.
- 35 - LINDEN (H.) FINEGOLG (S.) & HEWITT (W.L.) - Serum penicillin concentrations following oral administration of Penicillin V - Antibiotics annual - p. 477 - 1955 - 1956 .
- 36 - LOVE (J.) & WEIR (R.) - Penicilline V dans le traitement de l'urétrite aiguë gonococcique - Antibiotics annual - p. 521 - 1955-1956.
- 37 - MARCHAL (G.) & DUHAMEL (G.) - La thérapeutique de l'endocardite lente reste centrée autour de la Pénicilline - Journées thérapeutiques - Paris - 18 - 19 octobre 1955.
- 38 - MARMELL (M.) & PRIGOT (A.) - Activité de la Pénicilline V dans l'urétrite aiguë gonococcique - Antibiotics annual - p. 518 - 1955-1956.
- 39 - MARTIN (W.J.), NICHOLDS (D.) & HEILMANN (R.) - La Pénicilline V, nouveau type de Pénicilline, observations cliniques et biologiques préliminaires. Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic. - 30 - N° 19 - 467 - 19 octobre 1955.
- 40 - MARTIN (W.J.), NICHOLS (D.) & HEILMANN (R.) - Pénicilline V. Observations ultérieures - Proc. Staff. Meet. Mayo. Clinic. 30 - N° 22 - 521 - 2 novembre 1955.
- 41 - MARTIN (W.J.), NICHOLS (D.), & HEILMANN (R.) - Observations on clinical use of Phenoxymethylpenicillin - J. A. M. A. - 160 - N° 11 - 928 - 17 mars 1956 .
- 42 - MARQUEZY (R.A.) - Essais cliniques et concentrations sanguines de la Pénicilline V chez l'enfant - Soc. Fse. de Pédiatrie - 15 mai 1956.
- 43 - MASKE (H.) - Pharmacologie des Penicillines - Symposium de Vienne sur la pénicilline V - 11 janvier 1954.
- 44 - PECK (F.B.) & GRIFFITH (R.S.) - Comparative clinical laboratory studies of Penicillin V and Penicillin G - Antibiotics annual - 506 - 1955-1956

- 45 - PUTNAM (L.E.) & WELCH (H.) - Concentrations sanguines de pénicilline après diverses doses orales de pénicilline V et de pénicilline G - Antibiotics annual - p. 483 - 1955-1956.
- 46 - QUINN (E.L.), COLVILLE (J.M.), COX (F.) & TRUANT (J.) - Penicillin V . Therapy of subacute bacterial endocarditis - J.A.M.A. - 160 - N°11 - 931 - 17 mars 1956.
- 47 - QUINN (E.L.) COLVILLE (J.M.), COX (F.) & TRUANT (J.) - Oral penicillin in the treatment of subacute bacterial endocarditis - 3e Symposium annual sur les antibiotiques - Washington -1955.
- 48 - SCHINDELMAISSER (F.) - Expériences faites par un praticien avec l'Ospen - Wien - Med. Wochen. - 18 - 369 - 1er mai 1954.
- 49 - SINIOS (A.) Orale Penicillinbehandlung - Wien-Klin.Wochenschrift -49 -.- 2 031 - 17 décembre 1954.
- 50 - SJOBERG, BRANDTE & RIGNER - Pénicilline V acidostable pour utilisation orale - Svenska Läkartidningen - 52 - N° 83 - 1955.
- 51 - SPITZY (K.H.) - La Pénicilline V - Symposium de Vienne sur la Pénicilline V 11 janvier 1954.
- 52 - SPITZY (K.H.) - Une nouvelle pénicilline acido-résistante utilisable par voie orale. Wien.Med.Woch. -N°47- 900 - 21 novembre 1953 & Wien.Klin. Wochenschrift - N° 28 - 583 - 1953.
- 53 - SPITZY (K.H.)- Inactivation de la pénicilline dans l'organisme -Antibiotics annual - p. 549 - 1955-1956.
- 54 - SYMON (W.E.)- Taux sanguins de pénicilline après Pénicilline V orale, Pénicilline G parentérale, étudiés pendant 24 heures - Antibiotics annual - p. 473 - 1955-1956.
- 55 - WELCH (H)- Phenoxymethylpenicillin (P.V.)- Antibiotics Med.-2 - N°1 - 11 janvier 1956.
- 56 - WHITE (A.) & Collaborateurs - Absorption and antimicrobialspectrum of Penicillin V - Antibiotics annual - p. 492 - 1955-1956.
- 57 - WRIGHT (W.W.), KIRSHBAUM (A.), ARRET (B.), PUTMAN (L.E.) & WELCH (H.) - Serum concentration and urinary excretion following oral administration of penicillin V an comparaison with penicillin G - Ant.& Chem. - 1- 495 - 1955 & Ant. Med. - 1 - 490 - 1955.
- 58 - GOODEY (R.), REED (K.N.) STEPHENS (J.) - Chemical and microbiological assay of Penicillin V. J. Pharm. Pharmacol., 7 - 692 - 1955.

TABLE DES MATIERES

Introduction	page 1
Bref historique	3
Propriétés physico-chimiques de la Pénicilline V	4
Dosages Biologiques. La question des unités	6
Toxicité chez l'animal	9
Destinée de la Pénicilline V dans l'organisme	9
a - Absorption	10
b - Excrétion urinaire	11
c - Diffusion dans les humeurs et les tissus ...	12
d - Existe-t-il une inactivation tissulaire	13
e - Les concentrations sanguines	15
Les premiers résultats cliniques	18
A - Efficacité	18
Les premiers cas d'Osler	19
B - Tolérance	21
 Résultats personnels	 22
Essais cliniques des doses normales	22
De l'utilisation des doses élevées	28
A - Les concentrations sanguines	28
B - Etudes cliniques de quelques cas	32
 Conclusions	 53
Bibliographie	59

